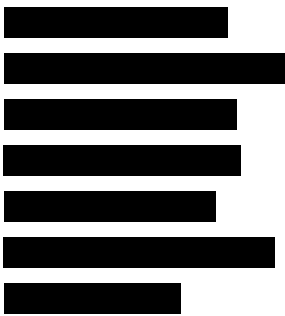


## **ANALIZA KLINICZNA**

### **MAVIRET W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6**

Wersja 1.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 1 września 2017 roku

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, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opis opracowań wtórnych

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

[REDACTED] wnioski końcowe, dyskusja, streszczenie

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań pierwotnych

[REDACTED] badania w toku, charakterystyka badań pierwotnych

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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:

### **Abbvie Polska Sp. z o.o.**

ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

Pan Przemysław Kułach,  
Pan Łukasz Pera

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>INDEKS SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH W TERAPII WZW C .....</b>	<b>11</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>18</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	18
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	18
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>20</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	20
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	20
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej .....	20
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	24
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	24
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	24
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	25
2.4. Selekcja badań klinicznych .....	26
2.5. Ocena wiarygodności badań.....	26
2.6. Ekstrakcja danych .....	27
2.7. Analiza statystyczna.....	27
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	27
2.7.2. Porównanie pośrednie .....	28
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>29</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	29
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych .....	34
3.2.1. Badania dla GLE/PIB .....	34
3.2.2. Badania dla technologii alternatywnych .....	44
<b>4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI GLE/PIB.....</b>	<b>96</b>
4.1. Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV .....	96
4.2. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV .....	97
4.3. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV .....	98
4.4. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV .....	100

4.5. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i GT6 HCV .....	100
4.6. Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych .....	101
4.7. Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby.....	102
<b>5. WYNIKI PORÓWNANIA GLE/PIB WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII .....</b>	<b>103</b>
5.1. Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV .....	103
5.2. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV .....	106
5.3. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV .....	108
5.4. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV .....	110
5.5. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i 6 HCV.....	111
5.6. Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych .....	112
5.7. Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby.....	113
<b>6. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>116</b>
6.1. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem GLE/PIB .....	116
6.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania GLE/PIB z technologiami alternatywnymi.....	118
6.2.1. Porównanie bezpośrednie GP8 względem SR12 .....	118
6.2.2. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi.....	119
6.2.3. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych .....	129
6.2.4. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby / nerki .....	131
<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>134</b>
<b>8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>135</b>
<b>9. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>136</b>
<b>10. OGRANICZENIA.....</b>	<b>142</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>143</b>
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>148</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>149</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>162</b>
<b>15. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>165</b>
<b>16. SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>166</b>
<b>APPENDIX A. ....</b>	<b>167</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	167

---

A.2.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	171
A.2.1.	Charakterystyki badań dla GLE/PIB .....	171
A.2.2.	Charakterystyki badań dla technologii alternatywnych .....	191
A.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT na podstawie Cochrane Handbook .....	336
A.3.1.	Badania dla GLE/PIB .....	336
A.3.2.	Badania dla technologii alternatywnych .....	338
A.4.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	352
A.4.1.	Analiza skuteczności .....	352
A.4.2.	Analiza bezpieczeństwa .....	360
A.5.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	405
A.6.	Badania kliniczne w toku .....	428
A.7.	Formularze do oceny wiarygodności badań .....	430
A.8.	Formularze do ekstrakcji danych z badania .....	433

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APRI</b>	Stosunek AST do liczby płytek ( <i>AST to platelet ratio index</i> )
<b>ART</b>	Terapia antyretrowirusowa ( <i>Antiretroviral Therapy</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASV</b>	Asunaprewir
<b>BCV</b>	Beklabuwir
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę ( <i>łac. Bis in die</i> )
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BOC</b>	Boceprevir
<b>Bp</b>	Bezpieczeństwo
<b>CC</b>	Wyrównana marskość wątroby ( <i>Compensated Cirrhosis</i> )
<b>CDS</b>	Wskaźnik różnicujący marskość ( <i>cirrhosis discriminant score</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CKD</b>	Przewlekła choroba nerek ( <i>Chronic Kindey Disease</i> )

<b>CTP</b>	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha ( <i>Child-Turcotte-Pugh</i> )
<b>DAA</b>	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym ( <i>Direct-Acting Antiviral Agents</i> )
<b>DCV</b>	Daklataswir
<b>DRV</b>	Darunawir
<b>DSV</b>	Dazabuwir
<b>DTG</b>	Grupa otrzymująca aktywne leczenie w późniejszym punkcie badania ( <i>deferred treatment group</i> )
<b>EASL</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>European Association for the Study of the Liver</i> )
<b>EBR</b>	Elbaswir
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>EOT</b>	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii ( <i>End of Treatment Response</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GLE</b>	Glekaprewir
<b>GLE/PIB</b>	Glekaprewir/pibrentaswir
<b>GT</b>	Genotyp
<b>GZR</b>	Grazoprewir
<b>GZR/EBR</b>	Grazoprewir/elbaswir
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )

<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa ( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>ITG</b>	Grupa otrzymująca aktywną terapię od początku badania ( <i>Immediate treatment group</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>LDV</b>	Ledpisawir
<b>MD</b>	Różnica średnich ( <i>mean difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NC</b>	Bez marskości ( <i>no cirrhosis</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )



<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OBV</b>	Ombitaswir
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p.o.</b>	Podanie doustne ( <i>Per os</i> )
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PegIFN</b>	Pegylowany interferon
<b>PI</b>	Inhibitory proteazy wirusowej ( <i>Protease inhibitors</i> )
<b>PIB</b>	Pibrentaswir
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PTV</b>	Parytaprewir
<b>QD</b>	Raz na dobę ( <i>łac. quaque die</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RBV</b>	Rybawiryna
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )

<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SIM</b>	Symeprewir
<b>Sk</b>	Skuteczność
<b>SOF</b>	Sofosbuwir
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna ( <i>Sustained Virologic Response</i> )
<b>TE</b>	Wcześniej leczeni ( <i>Treatment naive</i> )
<b>TN</b>	Wcześniej nieleczeni ( <i>Treatment experienced</i> )
<b>TVR</b>	Telaprewir
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
<b>VEL</b>	Welpataswir
<b>WZW C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

## INDEKS SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH W TERAPII WZW C

Zarejestrowane schematy leczenia	
<b>GP8</b>	Terapia złożona z GLE/PIB przez 8 tyg.
<b>GP12</b>	Terapia złożona z GLE/PIB przez 12 tyg.
<b>GP16</b>	Terapia złożona z GLE/PIB przez 16 tyg.
<b>2DR12</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + RBV przez 12 tyg.
<b>2DR24</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + RBV przez 24 tyg.
<b>3D8</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV przez 8 tyg.
<b>3D12</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV przez 12 tyg.
<b>3DR12</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV + RBV przez 12 tyg.
<b>3DR24</b>	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV + RBV przez 24 tyg.
<b>DA24</b>	Terapia złożona z DCV + ASV przez 24 tyg.
<b>DS12</b>	Terapia złożona z DCV + SOF przez 12 tyg.
<b>GE12</b>	Terapia złożona z GZR/EBR przez 12 tyg.
<b>GER16</b>	Terapia złożona z GZR/EBR + RBV przez 12 tyg.
<b>LS8</b>	Terapia złożona z SOF/LDV przez 8 tyg.
<b>LS12</b>	Terapia złożona z SOF/LDV przez 12 tyg.
<b>LS24</b>	Terapia złożona z SOF/LDV przez 24 tyg.
<b>LSR12</b>	Terapia złożona z SOF/LDV + RBV przez 12 tyg.
<b>SR12</b>	Terapia złożona z SOF + RBV przez 12 tyg.
<b>SR12</b>	Terapia złożona z SOF + RBV przez 16 tyg.
<b>SR24</b>	Terapia złożona z SOF + RBV przez 24 tyg.
<b>SPR12</b>	Terapia złożona z SOF + PegIFN $\alpha$ + RBV przez 12 tyg.
<b>SPR24</b>	Terapia złożona z SOF + PegIFN $\alpha$ + RBV przez 24 tyg.

## STRESZCZENIE<sup>1</sup>

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem złożonym Maviret, stanowiącym jednotabletkowe połączenie glekaprewiru i pibrentaswiru (GLE/PIB) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV.

Technologie stanowiące komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej zestawiono w poniższej tabeli.

Genotyp HCV	Wcześniejsze leczenie przeciw HCV		
	Brak	PegIFN + RBV ± SOF lub SOF+RBV	
GT1	1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.)</li> <li>• LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>• OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV/SOF (12 / 24 tyg.)</li> <li>• LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>• OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)</li> </ul>
	1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.)</li> <li>• LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• OBV/PTV/r + DSV (8 / 12 tyg.)</li> <li>• DCV + ASV (do 24 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV/SOF (12 / 24 tyg.)</li> <li>• LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• OBV/PTV/r + DSV (12 tyg.)</li> <li>• DCV + ASV (do 24 tyg.)</li> </ul>
GT2	SOF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (12–24 tyg.)	
GT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>• DCV + SOF<sup>b</sup> (12 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>• DCV + SOF<sup>b</sup> (12 tyg.)</li> </ul>	
GT4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>• OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>• GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>• OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)</li> </ul>	
GT5/6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)</li> </ul>	

a) U pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR.

b) Wyłącznie w populacji pacjentów bez marskości wątroby.

### Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie z minimalnymi wymogami dotyczącymi analizy oceny technologii medycznych, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia, oraz wytycznymi AOTMiT.

<sup>1</sup> Wszystkie oznaczenia schematów terapeutycznych wymienionych w streszczeniu oraz w pozostałej części dokumentu zostały wytłumaczone w indeksie skrótów (Strona 6) oraz Indeksie schematów terapeutycznych (Strona 11).

Oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych opcji terapeutycznych dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu doniesień naukowych. W tym celu przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Poszukiwano przeglądów systematycznych, randomizowanych badań eksperymentalnych, jak również prospektywnych badań nierandomizowanych, a w przypadku ocenianej interwencji także badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz abstraktów konferencyjnych. W pierwszej kolejności celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących preparat Maviret z aktywnymi komparatorami. W przypadku braku tego typu badań, przeprowadzono pośrednie porównanie interwencji z technologiami opcjonalnymi (bez dostosowania).

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 12 342 pozycje (w tym powtórzenia), z których po selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty oraz analizie pełnych tekstów ostatecznie do analizy klinicznej włączono 78 badań pierwotnych (opisanych w 226 publikacjach).

Zidentyfikowano 9 badań eksperymentalnych (w tym 4 RCT) oceniających schemat GLE/BIP. W jednym z badań RCT w sposób bezpośredni porównano ocenianą technologię podawaną w schemacie 8-tygodniowego leczenia (GP8) względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT2 HCV, bez marskości wątroby. Żadne inne badanie nie pozwalało na bezpośrednie porównania GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi, nie odnaleziono również dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie formalnego ilościowego porównania pośredniego pomiędzy technologiami. Z tego powodu, zdecydowano się na przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego w oparciu o badania, w których dana technologia była oceniana przynajmniej w jednym ramieniu, co pozwalało na oszacowanie efektywności bezwzględnej poszczególnych terapii. Oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych dokonano w oparciu o 69 badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. Spośród nich, 44 prace stanowiły randomizowane badania kliniczne, a pozostałe stanowiły nieeksperymentalne próby bez randomizacji.

Większość badań RCT dla GLE/PIB opublikowano w postaci doniesień konferencyjnych, które zawierały ograniczone informacje dotyczące stosowanej metody randomizacji. W związku z tym ryzyko błędu selekcji ocenione zgodnie z narzędziem zaproponowanych przez The Cochrane Collaboration uznane zostało za niejasne. W przypadku badań RCT dla komparatorów, w 20 pracach obniżono ocenę błędu selekcji z uwagi na brak opisu metody randomizacji bądź ukrycia kodu alokacji. We wszystkich badaniach skuteczność GLE/PIB oceniano metodą otwartej próby, natomiast spośród badań dla komparatorów zaślepienie próby zastosowano w 14 badaniach. Z uwagi na obiektywny charakter głównego punktu końcowego (SVR), brak zaślepienia nie powoduje zwiększonego ryzyka błędu wykonania. Większość odnalezionych badań raportowała wyniki w sposób kompletny, niebudzący wątpliwości, co do selektywnego prezentowania danych. Badania nierandomizowane zostały ocenione na 5 do 7 punktów w 8-punktowej skali zaproponowanej przez NICE.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### **Skuteczność kliniczna GLE/PIB**

Podstawowa, **8-tygodniowa terapia GLE/PIB (GP8)**, stosowana u pacjentów bez marskości wątroby prowadziła do uzyskania SVR12 u:

- 99% zakażonych GT1 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 98% zakażonych GT2 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 97% nowo zdiagnozowanych pacjentów zakażonych GT3 HCV,
- 93% zakażonych GT4 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 11/12 chorym zakażonym GT5/6 HCV.

**Schemat 12-tygodniowego podawania GLE/PIB (GP12)**, stosowany u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, prowadził do uzyskania SVR12 u **99% chorych zakażonych GT1, 98% zakażonych GT2 HCV**, oraz u **wszystkich chorych z infekcją GT4–6 HCV**. W trudnej do leczenia subpopulacji pacjentów z zakażeniem **GT3 HCV** schemat GP12 podawany u osób z wyrównaną marskością wątroby, niepoddawanych uprzedniemu leczeniu przeciwwirusowemu przyczynił się do uzyskania **SVR12 u 97% badanych**. W podgrupie pacjentów zakażonych GT3 HCV, u których wcześniejsza terapia okazała się nieskuteczna, zastosowano **schemat 16-tygodniowy (GP16)**, który umożliwił uzyskanie **SVR12 u 96% i 94% pacjentów**, odpowiednio bez i z wyrównaną marskością wątroby.

Schemat GP12 oceniany był dodatkowo w populacjach szczególnych– u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym hemodializowanych) oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki i/lub wątroby, w których odsetek SVR12 wynosił po 98%.

#### **Analiza porównawcza**

Wyniki badania RCT wskazują, iż schemat GP8 posiada co najmniej porównywalną skuteczność względem schematu SR12 u chorych z zakażeniem GT2 HCV (%SVR12: 98% vs 94%; RR = 1,05 [0,96; 1,14]).

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania wykazały, że efektywność kliniczna terapii GLE/PIB jest porównywalna z najskuteczniejszymi technologiami opcjonalnymi. Uśrednione odsetki pacjentów uzyskujących SVR12 dla poszczególnych technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Subpop.	GT HCV	GP8	GP12	GP16	2DR12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12	GE12	GER16	DA24	DS12	SPR12/24	SR12	SR16	SR24
<b>Odsetek pacjentów uzyskujących SVR12</b>																					
NC	GT1	99	-	-	-	98	99	96		94	98	-	-	96	-	86	-	-	-	-	-
	GT2	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95	100	88
	GT3	97	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98	96 92	-	-	92 85
	GT4	93	-	-	97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82	-	-	90
CC	GT1	-	99	-	-	-	100		94	-	92	95	95	96	-	86	-	-	-	-	-
	GT2	-	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91	83	100
	GT3	-	97	94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91 85	-	-	79 68
	GT4	-	100	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88
CKD/hem	GT1-6 <sup>a</sup>	-	98	-	-	-	100	93	89	-	-	-	-	95	-	100	-	-	-	-	-
LT/KT (NC)	GT1-4, 6 <sup>a</sup>	-	98	-	100 <sup>b</sup>	-	100 <sup>b</sup>	67	97	-	98		95		-	-	-	-	-	-	-

CC- wyrównana marskość wątroby,

CKD/hem – przewlekła choroba nerek / hemodializa,

LT / KT – przeszczep wątroby / nerek,

NC – nieobecna marskość wątroby,

- schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie dla pacjentów uprzednio nieleczonych,

- schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii,

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

GLE/PIB w schemacie 8-tygodniowym u chorych bez marskości wątroby charakteryzował się najniższym odsetkiem AE ogółem w porównaniu ze schematami 12- i 16-tygodniowymi (60% vs 71–77%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy (13–18%) i zmęczenie (11–34%).

Badanie RCT rekrutujące chorych z zakażeniem GT2 HCV bez marskości wątroby wykazało, że **schemat GP8 w porównaniu z terapią SR12 charakteryzuje się zniżonym ryzykiem wystąpienia AE ogółem** (48% vs 76%; **RR = 0,63 [0,48; 0,82]**), a także **AE związanych z przyjmowaną terapią** (18% vs 50%; **RR = 0,36 [0,21; 0,60]**), **anemii** (0% vs 35%; **RR = 0,02 [0,001; 0,26]**), **hiperurykemii** (0% vs 7%,  $p=0,037$ ), oraz podwyższonego stężenia bilirubiny (1% vs 15%; **RR = 0,07 [0,01; 0,58]**). GP8 nie zwiększał ryzyka żadnego z ocenianych zdarzeń w porównaniu z SR12.

Dodatkowo, na podstawie uśrednionych wyników badań dla poszczególnych schematów terapeutycznych, wykazano, że profil bezpieczeństwa GLE/PIB jest korzystny na tle innych technologii.

Stosowanie terapii GLE/PIB powodowało wystąpienie AE ogółem u 60–74% pacjentów, podczas gdy ryzyko AE ogółem podczas stosowania technologii opcjonalnych wynosiło:

- 67–91% w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DSV±RBV,
- 83% w przypadku terapii OBV/PTV/r+RBV,
- 66–85% dla schematów opartych na LDV/SOF,
- 83% w przypadku terapii DA24,
- 73% dla terapii DS12,
- 68% w przypadku leczenia GE12,
- 81–92% w przypadku leczenia schematami opartymi na SOF i RBV
- 95% w dla schematu SPR12.

AE związane z leczeniem w trakcie terapii GP8 i GP12 raportowano odpowiednio u 21% i 25% badanych. Dla porównania numerycznie niższy odsetek tego typu zdarzeń raportowano jedynie w trakcie leczenia schematem LS12 (19%). Dla pozostałych technologii alternatywnych, dla których dostępne były odpowiednie dane, odsetek pacjentów z AE związanych z leczeniem wynosił od 33%, dla schematu GE12, do 92% w przypadku schematu SPR12. W przypadku każdego z ocenianych schematów GLE/PIB do najczęściej raportowanych zdarzeń należały ból głowy oraz zmęczenie, 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 nudności. Anemia występowała stosunkowo rzadko w przypadku schematów bez RBV, natomiast ryzyko jej wystąpienia wzrastało znacząco podczas leczenia schematami zawierającymi RBV. Odsetek pacjentów z anemią wynosił 0% oraz 6%, odpowiednio podczas terapii GP8 oraz GP12, i był numerycznie niższy niż w przypadku technologii alternatywnych. Anemie raportowano bowiem u 10% badanych podczas terapii 3DR24 i LSR12, u 11% w trakcie leczenia SR12 lub SR24, 15% w przypadku terapii schematu 2DR12, 16% dla schematu GER16 i ponad 20 % podczas terapii schematami SPR12 i SPR24.



## ■ Wnioski końcowe

Maviret jest pierwszą technologią spełniającą łącznie 3 kryteria o wysokiej istotności w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii przeciw przewlekłemu WZW C:

1. posiada wysoką aktywność – porównywalną z najskuteczniejszymi, dostępnymi w Polsce opcjami – wobec wszystkich powszechnie występujących genotypów HCV (GT1-6 HCV),
2. pozwala na całkowitą eliminację RBV z terapii przez co ogranicza ryzyko AE związanych z tą formą terapii,
3. przyczynia się do skrócenia terapii do 8 tygodni u zdecydowanej większości chorych.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem złożonym Maviret, stanowiącym jednotabletkowe połączenie glekaprewiru i pibrentaswiru (GLE/PIB) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2), zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV.

## 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
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV
<b>Oceniana interwencja</b>	<b>GLE/PIB</b> w dawce 300/120 mg (3 tabletki à 100/40 mg) raz na dobę, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LDV/SOF<math>\pm</math>RBV</b> w dawce 90/400 mg raz na dobę (GT1 HCV), w schematach zgodnych z ChPL;</li> <li>• <b>OBV/PTV/r</b> w dobowej dawce 25/150/100 mg (dwie tabletki à 12,5/75/50 mg raz na dobę), w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DSV</b> (GT1b HVC),</li> <li>○ <b>DSV i RBV</b> (GT1a HCV),</li> <li>○ <b>RBV</b> (GT4 HCV);</li> </ul> </li> <li>• <b>GZR/EBR</b> w dawce 100/50 mg raz na dobę, w schematach zgodnych z ChPL;</li> <li>• <b>DCV</b> w dawce 60 mg raz dziennie, w połączeniu z <b>ASV</b> w dawce 100 mg dwa razy dziennie (GT1b HCV);</li> <li>• <b>DCV</b> w dawce 60 mg, w połączeniu z <b>SOF</b> w dawce 400 mg (GT3 HCV bez marskości wątroby);</li> <li>• <b>SOF</b> w dawce 400 mg doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>RBV</b> (GT2–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL,</li> <li>○ <b>PegIFN<math>\alpha</math> i RBV</b> (GT3–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL.</li> </ul> </li> </ul>

Obszar	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Skuteczność kliniczna GLE/PIB:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24),</li> <li>▪ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),</li> <li>▪ niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,</li> <li>▪ nawrót choroby;</li> </ul> </li> <li>○ jakość życia,</li> <li>○ przeżycie całkowite.</li> </ul> </li> <li>• <b>Skuteczność kliniczna dla komparatorów (porównanie pośrednie):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bezpieczeństwo GLE/PIB:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ działania niepożądane ogółem (AE),</li> <li>○ ciężkie działania niepożądane ogółem (SAE),</li> <li>○ działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem,</li> <li>○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,</li> <li>○ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,</li> <li>○ ocena wybranych parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl,</li> <li>▪ podwyższone stężenie bilirubiny.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Bezpieczeństwo dla komparatorów (porównanie pośrednie):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ działania niepożądane ogółem (w tym związane z leczeniem),</li> <li>○ ciężkie działania niepożądane ogółem (w tym związane z leczeniem),</li> <li>○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,</li> <li>○ wybrane działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia, wysypka.</li> </ul> </li> <li>○ zgon,</li> <li>○ ocena parametrów laboratoryjnych – stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL.</li> </ul> </li> </ul>

**GLE** – glekaprewir, **PIB** – pibrentaswir, **LDV** – ledipaswir, **SOF** – sofosbuwir, **RBV** – rybawiryna, **PTV** – parytaprewir, **r** – rytonawir, **OBV** – ombitaswir, **DSV** – dazabuwir, **GZR** – grazoprewir, **EBR** – elbaswir, **DCV** – daklataswir, **ASV** – asunaprewir, **PegIFN** – pegylowany interferon

## 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

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 GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV.

Populacja docelowa obejmuje również podgrupę chorych z zaawansowaną chorobą nerek, w tym osoby dializowane, oraz pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki. Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla efektywności ocenianych technologii w wymienionych, szczególnych subpopulacjach populacji docelowej, dla tych grup pacjentów uwzględniono również badania rekrutujące chorych leczonych uprzednio schematami innymi niż PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV.

## Interwencja

GLE/PIB w dawce 300/120 mg (3 tabletki à 100/40 mg) raz na dobę, w schemacie zgodnym z ChPL (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Zarejestrowane schematy terapeutyczne GLE/PIB u chorych z monoinfekcją HCV oraz z koinfekcją HIV/HCV

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia <sup>a</sup>	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
<b>Pacjenci uprzednio nieleczeni</b>		
<b>Wszystkie genotypy HCV</b>	8 tygodni	12 tygodni
<b>Pacjenci, u których uprzednie leczenie PegIFN + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne</b>		
<b>GT1, 2, 4–6 HCV</b>	8 tygodni	12 tygodni
<b>GT3 HCV</b>	16 tygodni	16 tygodni
<b>Pacjenci po przeszczepieniu wątroby<sup>b</sup></b>		
GLE/PIB przez co najmniej 12 tygodni (leczenie przez 16 tygodni może być stosowane u pacjentów zakażonych GT3 HCV uprzednio leczonych PegIFN + RBV ± SOF lub SOF+RBV)		
<b>Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek / hemodializowani</b>		
Nie jest konieczne dostosowanie dawki GLE/PIB		

a) Dotyczy zarówno pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i koinfekcją HIV/HCV.

b) ChPL nie wskazuje schematu zalecanego w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki.

## Komparatory

Komparatorami dla GLE/PIB są:

- **Ledipaswir/sofosbuwir (LDV/SOF)** w dawce 90/400 mg raz na dobę w przypadku pacjentów z zakażeniem GT1 HCV:
  - przyjmowany przez okres 8 tygodni u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby,
  - przyjmowany przez okres 12 tygodni u pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych, bez marskości wątroby,
  - przyjmowany przez okres 24 tygodni u pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych, z marskością wątroby,
  - w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) przez okres 12 tygodni u pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych, z marskością wątroby,
  - przyjmowany przez okres 12 tygodni, jako schemat alternatywny u pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych z marskością wątroby, który można rozważyć w przypadku niewielkiego ryzyka klinicznego progresji choroby i obecności dalszych opcji leczenia.
- **Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (OBV/PTV/r)** w dobowej dawce 25/150/100 mg (dwie tabletki à 12,5/75/50 mg raz na dobę) w połączeniu z:

- Dazabuwirem (DSV) przyjmowane przez okres 12 tygodni u pacjentów z GT1b HCV bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (lub 8 tygodni u uprzednio nieleczonych pacjentów z minimalnym do umiarkowanego włóknieniem wątroby),
- DSV i RBV przyjmowane przez 12 tygodni u pacjentów z GT1a HCV bez marskości, bądź przez okres 24 tygodni u chorych z marskością wątroby oraz u pacjentów z GT1 HCV po przeszczepieniu wątroby,
- RBV przez 12 tygodni u chorych z zakażeniem GT4 HCV i bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby,
- RBV przez 24 tygodnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.
- **Grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR)** w dawce 100 / 50 mg raz na dobę przyjmowany przez:
  - 12 tygodni u chorych zakażonych GT1 lub 4 HCV,
  - 16 tygodni w połączeniu z RBV u chorych zakażonych GT1a lub 4, u których początkowe miano RNA HCV wynosi >800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR (dotyczy GT1a);
- **Daklataswir (DCV)** w dawce 60 mg 1x dziennie w połączeniu z **asunaprewirem (ASV)** w dawce 100 mg 2x dziennie u pacjentów zakażonych GT1b HCV;
- **DCV** w dawce 60 mg w połączeniu z **SOF** w dawce 400 mg u pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby;
- **SOF** w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z:
  - RBV u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV,
  - Pegylowanym interferonem  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i RBV u chorych z zakażeniem GT3–6 HCV i wyrównaną funkcją wątroby. (Tabela 3)

**Tabela 3.**  
**Komparatory dla GLE/PIB**

Genotyp HCV	Wcześniejsze leczenie przeciw HCV	
	Brak	PegIFN + RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV
GT1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.)</li> <li>● LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>● OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LDV/SOF (12 / 24 tyg.)</li> <li>● LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> <li>● OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.)</li> <li>● LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● OBV/PTV/r + DSV (8 / 12 tyg.)</li> <li>● DCV + ASV (do 24 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LDV/SOF (12 / 24 tyg.)</li> <li>● LDV/SOF + RBV (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● OBV/PTV/r + DSV (12 tyg.)</li> <li>● DCV + ASV (do 24 tyg.)</li> </ul>
GT2	SOF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (12–24 tyg.)
GT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>● SOF + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>● DCV + SOF<sup>b</sup> (12 tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>● SOF + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>● DCV + SOF<sup>b</sup> (12 tyg.)</li> </ul>
GT4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>● SOF + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SOF + RBV (24 tyg.)</li> <li>● SOF + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV (12–24 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR (12 tyg.)</li> <li>● GZR/EBR + RBV (16 tyg.)<sup>a</sup></li> </ul>

Genotyp HCV	Wcześniejsze leczeni przeciw HCV	
	Brak	PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV
	• OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)	• OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)
<b>GT5/6</b>	• SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)	• SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)

a) U pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR.

b) Wyłącznie w populacji pacjentów bez marskości wątroby.

## Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna GLE/PIB:**
  - odpowiedź wirusologiczna:
    - trwała odpowiedź wirusologiczna zdefiniowana jako odsetek pacjentów z utrzymaniem odpowiedzi wirusologicznej po 12 (SVR12) lub 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR24),
    - odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź wirusologiczną w momencie zakończenia terapii (EOT),
    - niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,
    - nawrót choroby;
  - jakość życia,
  - przeżycie całkowite;
- **Skuteczność kliniczna dla komparatorów (porównanie pośrednie):**
  - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12 lub SVR24);
- **Bezpieczeństwo GLE/PIB:**
  - działania niepożądane ogółem (AE),
  - ciężkie działania niepożądane ogółem (SAE),
  - działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. ogółem,
  - działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
  - działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,
  - ocena wybranych parametrów laboratoryjnych:
    - stężenie hemoglobiny <10 g/dl,
    - podwyższone stężenie bilirubiny.
- **Bezpieczeństwo dla komparatorów (porównanie pośrednie):**
  - działania niepożądane ogółem,
  - ciężkie działania niepożądane ogółem,
  - działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
  - wybrane działania niepożądane:
    - ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia, wysypka;
  - zgon,
  - ocena parametrów laboratoryjnych – stężenie hemoglobiny <10 g/dL

## Metodyka badań klinicznych

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne, eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność GLE/PIB w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dowody oceniające efektywność komparatorów w rzeczywistej praktyce klinicznej włączane będą jedynie w przypadku odnalezienia badań obserwacyjnych dla GLE/PIB.

## Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania przeprowadzone w populacji liczącej >5 osób,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (dotyczy wyłącznie badań dla komparatorów).

### 2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania, w których populację stanowili:
  - pacjenci z ostrym WZW C,
  - pacjenci z czynnym uzależnieniem od alkoholu lub środków odurzających,
- badania dotyczące technologii referencyjnych rekrutujące wyłącznie chorych z dziedzicznymi chorobami krwi (z uwagi na brak badań dla ocenianej interwencji przeprowadzonych w analogicznych populacjach),
- badania dotyczące technologii referencyjnych opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

## 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 (AW). 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)
- strony producentów leków (Abbvie, Gilead).

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 6. czerwca 2017 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 17. sierpnia 2017 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch spośród czterech analityków (EŁ, MB, AW, AB). 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, MB). 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. Ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, wersja 5.1.0 2011). Kryteria oceny zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie (A.7).

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

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania. [3]

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie (A.7).

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

z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie (A.7).

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

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (MB, AW) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (A.8). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innych analityków (GN, MG, EŁ).

## 2.7. Analiza statystyczna

### 2.7.1. Porównanie bezpośrednie

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

### **2.7.2. Porównanie pośrednie**

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania bezpośredniego GLE/PIB z większością technologii opcjonalnych 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.

W większości badań wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione bez podziału na poszczególne genotypy. Przeprowadzone porównanie pośrednie w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa mogło zatem obejmować materiał dowodowy uzyskany w populacji szerszej niż populacja dedykowana dla danego schematu terapeutycznego.

W szczególnej populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek lub po przeszczepieniu wątroby / nerki 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 oprogramowania MS Excel 2010 i 2013.

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 12 342 pozycje (w tym powtarzające się tytuły), z których po eliminacji powtórzeń pozostało 10 130 publikacji. Po przeprowadzeniu wstępnej selekcji dowodów naukowych w oparciu o informacje zawarte w tytułach i abstraktach, do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 760 publikacji, z których kryteria włączenia do analizy spełniło 78 badań pierwotnych opisanych w 226 publikacjach.

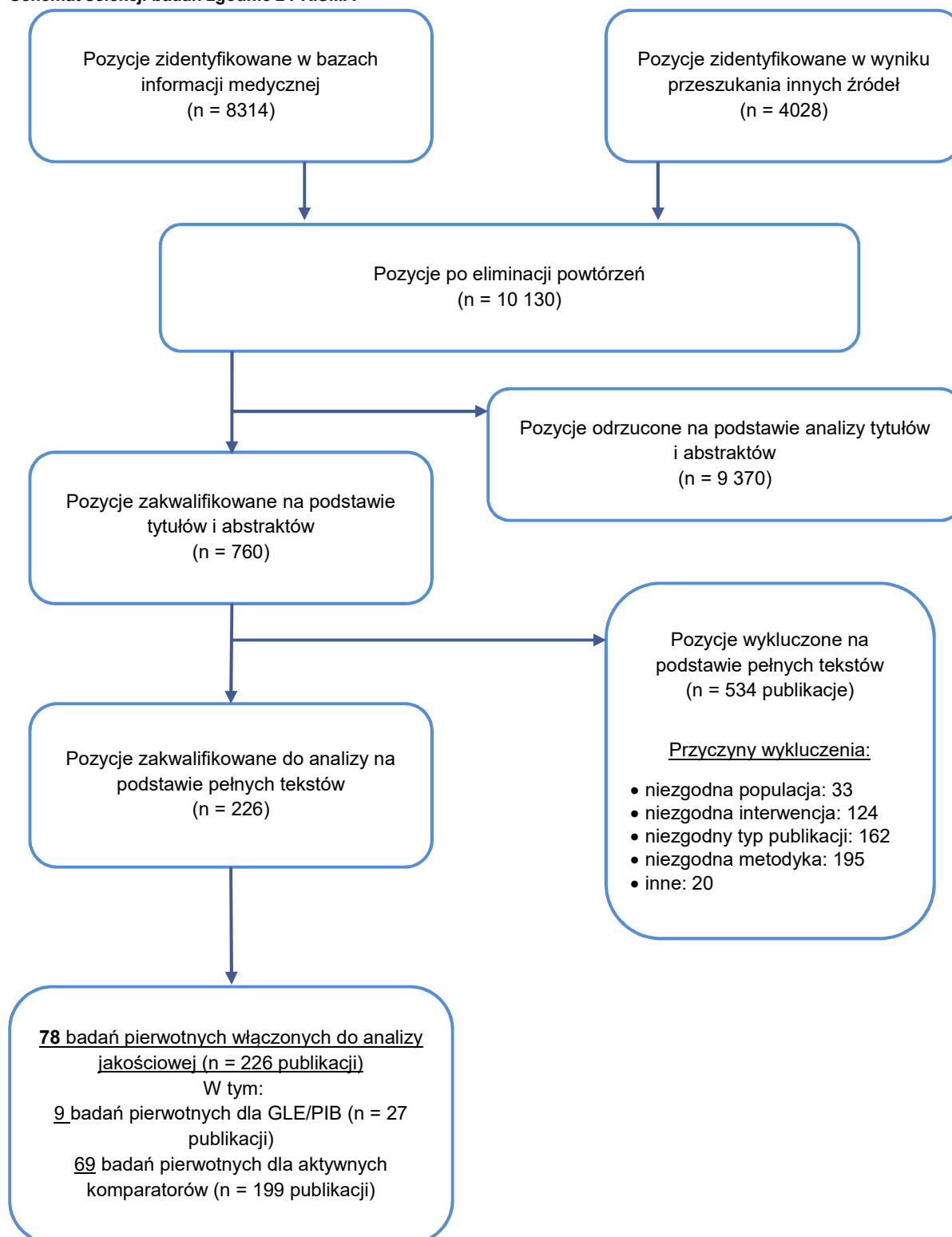
W dniu 17 sierpnia 2017 r. przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego wstępnie zakwalifikowano 9 publikacji na podstawie informacji zawartych w tytułach i abstraktach. Żadne z badań nie spełniło kryteriów włączenia do analizy w oparciu o analizę pełnych tekstów. Przyczyny wykluczeń dla przeszukania pierwotnego i aktualizacyjnego znajdują się w Aneksie (A.5)

Ogółem do analizy klinicznej włączono 9 badań eksperymentalnych (opisanych w 27 publikacjach) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii GLE/PIB. Odnalezione prace stanowiły zarówno badania RCT, jak i eksperymentalne próby kliniczne bez randomizacji. Żadna z prac nie odnosiła do oceny efektywności GLE/PIB w rzeczywistej praktyce klinicznej. Populację stanowili pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT1–6 HCV, zarówno nieleczeni, jak i po nieskutecznej wcześniejszej terapii z zastosowaniem schematów PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ SOF lub SOF+RBV, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby. Żadna z prac nie odnosiła się do populacji pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby. Dwa badania uwzględniały szczególne populacje chorych, tj. pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek w tym poddawanych dializoterapii oraz pacjentów z WZW C będących po przeszczepieniu wątroby lub nerki.

Nie odnaleziono badań oceniających GLE/PIB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dlatego porównanie pośrednie z komparatorami ograniczono do badań eksperymentalnych. Na potrzeby porównania pośredniego włączono 69 badań eksperymentalnych (opisanych w 199 publikacjach) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnych. Spośród nich 4 prace obejmowały populację z zaawansowaną chorobą nerek, a w 7 uwzględniono pacjentów po przeszczepieniu wątroby / nerki.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności (Rozdział 3.2). Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1). Zestawienie badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



**Tabela 4.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy

Lp.	Badanie	GT	Włączone ramiona	Ref.
<b>GLE/PIB</b>				
1	CERTAIN-1	1, 2	GP8 GP12	[4, 5]
2	CERTAIN-2	2	GP8	[5]
3	ENDURANCE-1	1	GP8	[6, 7]
4	EXPEDITION-1	1, 2, 4-6	GP12	[8-10]
5	EXPEDITION-2	1-3, 4-6	GP8 GP12	[11, 12]
6	SURVEYOR-1	1	GP8	[13-17]
7	SURVEYOR-2	2-6	GP8 GP12 GP16	[13, 14, 18-24]
<b>LDV + SOF ± RBV</b>				
8	ELECTRON	1	LSR12 LS12	[25-29]
9	LONESTAR	1	LS8 LS12	[30-33]
10	NIAID ERADICATE	1	LS12	[34-36]
11	ION-1	1	LS12 LS24	[37-40]
12	ION-2	1	LS12 LSR12 LS24	[41-44]
13	ION-3	1	LS8 LS12	[44-47]
14	ION-4	1	LS12	[48-50]
15	SYNERGY GT1	1	LS12	[51, 52]
16	Mizokami 2015	1	LS12 LSR12	[53-55]
17	Lim / Chuang 2016	1	LS12	[56-58]
<b>OBV/PTV/r + DSV ± RBV</b>				
18	SAPPHIRE I	1	3DR12	[59-62]
19	SAPPHIRE II	1	3DR12	[63-66]
20	PEARL II	1	3D12	[67-70]
21	PEARL III	1	3D12	[71-73]

Lp.	Badanie	GT	Włączone ramiona	Ref.
22	PEARL IV	1	3DR12	[72–74]
23	TURQUOISE I	1	3DR12	[75, 76]
24	TURQUOISE II	1	3DR24	[77–80]
25	TURQUOISE III	1	3D12	[81–83]
26	MALACHITE I	1	3DR12	[84, 85]
			3D12	
27	MALACHITE-II	1	3DR12	[84, 86]
28	GARNET	1	3D8	[87, 88]
<b>OBV/PTV/r ± RBV</b>				
29	AGATE-I	4	2DR12	[89, 90]
30	AGATE-II	4	2DR12	[91]
31	PEARL I	4	2DR12	[92, 93]
<b>SOF + RBV</b>				
32	ASTRAL-2	2	SR12	[94, 95]
33	ASTRAL-3	3	SR24	
34	Ruane 2014	4	SR24	[96, 97]
35	Doss 2015	4	SR24	[98]
36	PHOTON-1	2,3	SR12	[99, 100]
		3	SR24	
37	PHOTON-2	2	SR12	[101, 102]
		2, 3, 4	SR24	
38	ELECTRON	2	SR12	[25–29]
39	Lai 2016	6	SR24	[103]
40	BOSON	2, 3	SR16	[104–107]
			SR24	
41	VALENCE	2,3	SR12	[108–111]
			SR24	
42	Isakov 2016	3	SR24	[112–116]
43	Shah 2016	3	SR24	[117–119]
44	Ahn / Kao 2016	2	SR12	[120] [121]
45	FUSION	2	SR12	[122, 123]
			SR16	
46	POSITRON	2, 3	SR12	
47	FISION	2	SR12	[124]
48	Omata 2014	2	SR12	[125]
49	CERTAIN-2	2	SR12	[5]
<b>SOF + RBV + PegIFN</b>				



Lp.	Badanie	GT	Włączone ramiona	Ref.
50	BOSON	3	SPR12	[106, 107]
51	ELECTRON	3	SPR12	[25–29]
52	LONESTAR2	2, 3	SPR12	[126, 127]
53	PROTON	2,3	SPR12	[128, 129]
54	Rodriguez-Torres 2015	3, 4	SPR12	[130, 131]
55	NEUTRINO	4, 5, 6	SPR12	[124]
56	C-EDGE	4	SPR12	[132–134]
57	ATOMIC	4, 6	SPR24	[135, 136]
<b>GZR/EBR</b>				
58	C-EDGE COINFECTION	1,4	GE12	[137–144]
59	C-EDGE H2H	1,4	GE12	[132–134]
60	C-EDGE TE	1,4	GE12 GER16	[145–148]
61	C-EDGE TN	1,4	GE12	[149–155]
62	C-WORTHY	1	GE12	[156–164]
63	Kumada 2017	1	GE12 PLC→GE12	[165–170]
<b>DCV +SOF</b>				
64	ALLY-2	3	DS12	[171, 172]
65	ALLY-3	3	DS12	[173–179]
<b>DCV + ASV</b>				
66	HALLMARK-DUAL	1	DA24	[180–184]
67	Kumada 2014	1	DA24	[185–191]
68	Kumada 2016	1	DA24	[192–195]
69	Toyota 2017	1	DA24	[196]
70	Toyoda 2016	1	DA24	[197]
71	Wei 2016	1	DA24	[198]
72	Kawakami 2016	1	DA24	[199]
<b>Pacjenci z CKD/ hemodializowani</b>				
73	EXPEDITION-4	1–6	GP12 3D12	[200–202]
74	RUBY-1	1	3DR12 3DR24	[203–205]
75	Toyoda 2016	1	DA24	[197, 206]
76	C-SURFER	1	GE12	[207–211]
77	Kawakami 2016	1	DA24	[199]
<b>Populacja po przeszczepieniu wątroby/nerki</b>				

Lp.	Badanie	GT	Włączone ramiona	Ref.
78	MAGELLAN-2	1-4, 6	GP12	[212-214]
79	Colombo 2016	1	LS12	[215]
			LS24	
80	SOLAR-1	1	LSR12	[216-219]
81	SOLAR-2	1	LSR12	[216, 220-222]
82	CORAL-1	1	3D±R12	[223-226]
		1	3DR24	
		4	2DR12/24	
83	Charlton 2015	3,4	SR24	[227]
84	Ajlan 2016	4	SPR12, SR24	[228]
85	Ueda 2017	1	LS12	[229]

## 3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

### 3.2.1. Badania dla GLE/PIB

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 9 badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, EXPEDITION-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2). Dwie z prac zostały przeprowadzone w szczególnych populacjach pacjentów, tj. u chorych z zaawansowaną chorobą nerek (EXPEDITION-4) oraz po przeszczepieniu wątroby lub nerki (MAGELLAN-2).

Wszystkie odnalezione prace to wieloośrodkowe badania otwartej próby zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C. Większość prac stanowiły próby kliniczne III fazy, jedynie badania SURVEYOR-1 i -2 zostały zaprojektowane jako badania II fazy, w których ocenie podlegały różne schematy terapeutyczne zawierające GLE/PIB, m.in. różniące się wysokością dawki GLE/PIB. Populację docelową badań stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym przewlekłym WZW C, z HCV RNA  $\geq 10^4$  IU/mL, zarówno uprzednio nieleczeni przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu terapii zawierającej PegIFN/IFN ± RBV, SOF + RBV ± PegIFN. Do badań nie włączano pacjentów z jednoczesną infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz zakażonych HCV o mieszanych genotypach. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym 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 w badaniach została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (ITT), bądź ze zmodyfikowaną analizą ITT uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ponadto w niektórych badaniach przedstawiono wyniki w odniesieniu do subpopulacji po wykluczeniu pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration. Większość badań charakteryzowała się niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w obszarze dotyczącym procesu randomizacyjnego oraz ukrycia kodu alokacji z uwagi na brak informacji na temat przeprowadzonej metody losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, SURVEYOR-2 cz.3). Ze względu na obiektywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest SVR12, oraz znikome prawdopodobieństwo samorzutnej remisji, pomimo braku zastosowania zaślepienia w odnalezionych badaniach, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie. Niskie ryzyko błędu systematycznego obserwowano również w obszarach dotyczących kompletności danych czy selektywnego raportowania wyników (Tabela 6). Badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali NICE, uzyskując 6 (CERTAIN-1, EXPEDITION-2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2) lub 7 (EXPEDITION-1) na 8 możliwych punktów. Punktacja we wszystkich pracach została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów do badania, dodatkowo w większości prac nie przedstawiono wyników w warstwach. 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 5; Tabela 7). Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (A.2.1, A.3.1).

**CERTAIN-1** stanowiło częściowo randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB, u pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV. Badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej, składało się z 2 części. Część I stanowiło badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 2D12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby. W badaniu tym pacjenci bez polimorfizmu NS5A Y93H byli w sposób losowy, w stosunku 2:1, przydzieleni do grupy GLE/PIB lub OBV/PTV/r, z kolei chorzy z polimorfizmem byli w sposób arbitralny przydzieleni do grupy GLE/PIB. Stosowany w badaniu schemat OBV/PTV/r nie był zgodny z ChPL z uwagi na brak DSV, przez co wyniki porównania nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji ani sposobu ukrycia kodu alokacji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia GLE/PIB jest nie gorsza niż OBV/PTV/r w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Część II stanowiło badanie nRCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GLE/PIB w różnych grupach pacjentów zakażonych GT1–6 HCV (obecnie dostępne są wyniki 2 ramion, w których uwzględniono pacjentów zakażonych GT1

i 2 HCV z wyrównaną marskością wątroby). W badaniu uczestniczyło łącznie 237 pacjentów, przy czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki 3 ramion spełniających kryteria włączenia, w których uwzględniono 185 pacjentów:

- GLE/PIB 8 tyg. – GT1 HCV; populacja NC (N = 129);
- GLE/PIB 12 tyg. – GT1 HCV; populacja CC (N = 38);
- GLE/PIB 12 tyg. – GT2 HCV; populacja CC (N = 18).

W badaniu uczestniczyli zarówno pacjenci uprzednio leczeni schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN ± RBV jak i uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo. Wcześniejsze stosowanie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) stanowiło kryterium wykluczenia. Odsetek osób po niepowodzeniu uprzedniej terapii w ramionach uwzględnionych w analizie wynosił 29%. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**CERTAIN-2** stanowiło randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT2 HCV, bez marskości wątroby. Badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji, ani sposobu ukrycia kodu alokacji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia GLE/PIB jest nie gorsza niż SOF+RBV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Dawkowanie GLE/PIB było zgodne z zarejestrowanym, tj. 300/120 mg QD, podobnie dawka SOF (400 mg QD), z kolei RBV była stosowana w dawce niższej niż zalecana w ChPL, tj. 600–1000 mg na dobę. W badaniu uczestniczyli zarówno pacjenci uprzednio leczeni schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN/IFN ± RBV, jak i uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo. Odsetek osób po niepowodzeniu uprzedniej terapii w ramionach uwzględnionych w analizie wynosił 17%. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**ENDURANCE-1** to randomizowane, badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego u pacjentów bez marskości wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV (monoinfekcja) lub z koinfekcją HCV / HIV. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji ani sposobu ukrycia kodu alokacji. W badaniu przeprowadzono w sposób sekwencyjny 3 analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (SVR12):

- analizę ukierunkowaną na wykazanie przewagi (*superiority*) terapii 12-tygodniowej GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91% w populacji mITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV oraz uprzednio leczonych schematami zawierającymi SOF;
- analizę *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego, w której nie uwzględniano pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF z przedwczesnym zaprzestaniem terapii lub niepowodzeniem wirusologicznym przed 8. tyg. oraz brakującymi danymi do oceny SVR12 (populacja ITT-PS-PP);

- analizę *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji mITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF (populacja ITT-PS).

Ponadto w pracy, w ramach drugorzędowej analizy skuteczności, przedstawiono wyniki w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło wyłącznie ramię, w którym stosowano schemat GLE/PIB 8 tyg. (zarejestrowany w populacji bez marskości wątroby), który otrzymywało 351 pacjentów, spośród których 38% było uprzednio leczonych przeciw HCV (tylko 1 pacjent stosował wcześniej schemat oparty na SOF), a 4% było jednocześnie zakażonych HCV i HIV. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**EXPEDITION-1** stanowi jednoramienne badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1, 2, 4–6 HCV z wyrównaną marskością wątroby. W badaniu uczestniczyło 146 pacjentów, z których 60% było zakażonych GT1, 23% GT2, 11% GT4, 1% GT5, a 5% GT6 HCV. Uprzednią terapię przeciw HCV stosowało 25% pacjentów – 17% schematami opartymi na PegIFN/IFN ± RBV, a 8% na SOF + RBV ± PegIFN. Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.

**EXPEDITION-2** stanowiło nierandomizowane, dwuramienne badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV z jednoczesną infekcją HIV, z wyrównaną marskością wątroby (terapia 12-tygodniowa) lub bez marskości (terapia 8-tygodniowa). W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN ± RBV lub SOF + RBV ± PegIFN, przy czym pacjenci zakażeni GT3 HCV nie mogli być uprzednio leczeni przeciwwirusowo. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że oceniane schematy terapeutyczne są nie gorsze od predefiniowanej wartości SVR12 dla historycznej grupy kontrolnej (SOF/LDV lub GZR/EBR) wynoszącej 96% z dolną wartością 95% CI wynoszącą >90%. W badaniu uczestniczyło 153 pacjentów (61% GT1, 8% GT2, 17% GT3, 11% GT4, 2% GT6 HCV), przy czym schemat 8-tygodniowy otrzymywało 137, a 12-tygodniowy 16 chorych. Uprzednią terapię przeciw HCV stosowało 18% pacjentów – 16% schematami opartymi na PegIFN/IFN ± RBV, a 2% na SOF + RBV ± PegIFN. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**SURVEYOR-1** stanowi wieloramienne, nierandomizowane badanie fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki różnych schematów terapeutycznych zawierających GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, z GT1, 4–6 HCV. Badanie składało się z dwóch części. W części I oceniano 12-tygodniowe schematy GLE/PIB w różnych dawkach (inne niż zarejestrowane) u pacjentów z GT1 HCV bez marskości wątroby, w części II oceniano schematy 8- i 12-tygodniowe GLE/PIB w różnych dawkach u pacjentów z GT1, 4–6 HCV z lub bez marskości wątroby. Zarejestrowany schemat leczenia stosowano wyłącznie w jednym ramieniu, w którym 8-tygodniową terapię GLE/PIB stosowało 34 pacjentów zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby.

Spośród nich 15% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi IFN (wcześniejsza terapia DAA stanowiła kryterium wykluczenia). W pracy nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**SURVEYOR-2** to wieloramienne, częściowo randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii złożonej z GLE/PIB ( $\pm$ RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV. Badanie składało się z 4 części, uwzględniających łącznie 14 ramion różniących się dawkami GLE/PIB, czasem trwania terapii oraz dodatkowym skojarzeniem terapii z RBV. Zarejestrowane schematy stosowano w 7 ramionach, w których:

- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 54 pacjentów z GT2 HCV bez marskości wątroby, z których 13% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi IFN,
- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 29 pacjentów z GT3 HCV, bez marskości wątroby, nieleczonych uprzednio przeciwwirusowo,
- GLE/PIB przez 12 lub 16 tyg. stosowano u 28 pacjentów z GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z których 4 było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem opartym na IFN (u tych pacjentów terapię wydłużono do 16 tyg., pozostali stosowali terapię przez 12 tygodni),
- GLE/PIB przez 16 tyg. stosowano u 22 pacjentów z GT3 HCV, bez marskości wątroby, z których 59% było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem PegIFN/IFN  $\pm$  RBV, a pozostałych 41% schematem SOF + RBV  $\pm$  PegIFN,
- GLE/PIB przez 12 tyg. stosowano u 40 pacjentów z GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby, nieleczonych uprzednio przeciw HCV,
- GLE/PIB przez 16 tyg. stosowano u 47 pacjentów z GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z których 47% było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem PegIFN/IFN  $\pm$  RBV, a pozostałych 53% schematem SOF + RBV  $\pm$  PegIFN,
- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 203 pacjentów z GT2, 4–6 HCV, bez marskości wątroby, z których 13% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi PegIFN/IFN  $\pm$  RBV, a 3% schematem SOF + RBV  $\pm$  PegIFN.

W badaniu, w wybranych ramionach części 1., 2. i 3., przeprowadzono losowy przydział do grup. Randomizację do ramion w cz. 1. (nieuwzględnionych w analizie) i 2. (GLE/PIB 12 tyg. vs GLE/PIB+RBV 12 tyg.) przeprowadzono z zastosowaniem kodu generowanego komputerowo ze stratyfikacją ze względu na historię uprzedniego leczenia przeciw HCV, ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Z kolei część 3. badania została opublikowana wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, w którym nie podano informacji na temat metody randomizacji, jak również sposobu ukrycia kodu alokacji. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej (dane dla części 1. i 2.). Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty, przy czym w przypadku jednego z ramion, przyczyny utraty zostały opisane w sposób niejasny.

**EXPEDITION-4** to jednoramienne badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV, z jednoczesną przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 4. (eGFR 15–29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub 5. (dializoterapia lub eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN ± RBV lub SOF + RBV ± PegIFN. Łącznie schemat GLE/PIB stosowało 104 pacjentów (52% z GT1, 16% GT2, 11% GT3, 19% GT4 i 2% GT5/6 HCV), z których 40% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi PegIFN/IFN ± RBV, a 2% opartymi na SOF, 19% chorych miało wyrównaną marskość wątroby. Większość uczestników badania (88%) miało schyłkową chorobę nerek (stadium 5), a 82% było dializowanych. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty.

**MAGELLAN-2** to jednoramienne badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV bez marskości wątroby. W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN ± RBV lub SOF + RBV ± PegIFN, przy czym pacjenci zakażeni GT3 HCV nie mogli być uprzednio leczeni przeciwwirusowo. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 94%. W badaniu uczestniczyło 100 pacjentów (57% z GT1, 13% GT2, 24% GT3, 4% GT4, 2% GT6 HCV), z których 80% było po przeszczepieniu wątroby, pozostałych 20% po przeszczepieniu nerki. Uprzednią terapię z zastosowaniem schematów opartych na IFN stosowało 32%, a SOF 1% chorych.

Tabela 5.  
Charakterystyka pacjentów leczonych GLE/PIB w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [mediana]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
<b>Badania włączone do analizy efektywności klinicznej w populacji ogólnej</b>												
<b>CERTAIN-1</b>	GP8	129	GT1a: 3 GT1b: 97	64	36	27	6,1	0	0	RCT/nRCT	<i>non-inferiority</i> <sup>c</sup>	RCT: patrz Tabela 6 nRCT: NICE 6/8
	GP12	38	GT1a: 0 GT1b: 100	73	45	32	6,0	100	0			
	GP12	18	GT2: 100	70	39	39	5,3	100	0			
<b>CERTAIN-2</b>	GP8	90	GT2: 100	57	47	17	6,0	0	0	RCT	<i>non-inferiority</i>	RCT: patrz Tabela 6
	SR12	46	GT2: 100	58	46	17	6,1	0	0			
<b>ENDURANCE-1</b>	GP8	351	GT1a: 43 GT1b: 57	53	48	38	6,1 <sup>e</sup>	0	4	RCT	<i>superiority / non-inferiority</i> <sup>d</sup>	patrz Tabela 6
<b>EXPEDITION-1</b>	GP12	146	GT1a: 33 GT1b: 27 GT2: 23 GT4: 11 GT5: 1 GT6: 5	60	62	25	6,1 <sup>e</sup>	100	0	nRCT	bd	NICE: 7/8
<b>EXPEDITION-2</b>	GP8	137	GT1a: 48 GT1b: 13 GT2: 9 GT3: 16 GT4: 12 GT6: 2	45	83	19	6,2 <sup>e</sup>	0	100	nRCT	<i>Non-inferiority</i> <sup>f</sup>	NICE: 6/8
	GP12	16	GT1a: 31 GT1b: 31 GT2: 6 GT3: 25 GT4: 6	50	94	13	6,1	100	100			



Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [mediana]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
SURVEYOR-1	GP8	34	GT1a: 71 GT1b: 29	53,5 <sup>g</sup>	56	15	6,3	0	0	nRCT	brak	NICE: 6/8
	GP8	54	GT2: 100	55,3 <sup>g</sup>	61	13	6,6	0	0	RCT/nRCT	brak	RCT: patrz Tabela 6 nRCT: NICE: 6/8
	GP8	29	GT3: 100	47,2 <sup>g</sup>	52	0	6,3	0	0			
	GP12/16	28	GT3: 100	55,2 <sup>g</sup>	54	14	6,4	100	0			
	GP16	22	GT3: 100	59	64	100	6,1 <sup>e</sup>	0	0			
	GP12	40	GT3: 100	56	60	0	6,2 <sup>e</sup>	100	0			
	GP16	47	GT3: 100	59	77	100	6,5 <sup>e</sup>	100	0			
GP8	203	GT2: 71 GT4: 23 GT5: 1 GT6: 5	55	48	13	6,5 <sup>e</sup>	0	0				
<b>Badania przeprowadzone w szczególnych populacjach pacjentów</b>												
EXPEDITION-4 (CKD)	GP12	104	GT1: 52 GT2: 16 GT3: 11 GT4: 19 GT5: 1 GT6: 1	57	76	42	5,9 <sup>e</sup>	19	0	nRCT	bd	NICE: 6/8
MAGELLAN-2 (LT/KT)	GP12	100	GT1: 57 GT2: 13 GT3: 24 GT4: 4 GT6: 2	60	75	34	6,5 <sup>e</sup>	0	0	nRCT	Non-inferiority <sup>h</sup>	NICE: 6/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

a) Wyrażona w postaci  $\log_{10}$  IU/ml.

b) Dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 2D12 u pacjentów bez polimorfizmu NS5A Y93H.

c) Analiza *superiority* dla porównania terapii 12-tygodniowej GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91%; analiza *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego.

d) Mediana.

e) W odniesieniu do predefiniowanej wartości SVR12 dla historycznej grupy kontrolnej (SOF/LDV lub GZR/EBR) wynoszącej 96% z dolną wartością CI95% wynoszącą >90%.

f) Średnia.

g) Dla porównania 12 tygodniowej terapii GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 94%.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GLE/PIB 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			
CERTAIN-1	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
CERTAIN-2	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
ENDURANCE-1	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
SURVEYOR-2	Cz. 2	N	N	N	W	W	N	N	N
	Cz. 3	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N

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

Tabela 7.  
Dostępność dowodów naukowych dla GLE/PIB z uwzględnieniem genotypu HCV

Populacja	Badanie	GT HCV					
		1	2	3	4	5	6
NC TN/TE	ENDURANCE-1	N = 351 8 tyg.					
	EXPEDITION-2	N = 84 8 tyg.	N = 12 8 tyg.	N = 22 <sub>TN</sub> 8 tyg.	N = 16 8 tyg.		N = 3 8 tyg.
	CERTAIN-1	N = 129 8 tyg.					
	CERTAIN-2		N = 90* 8 tyg.				
	SURVEYOR-1	N = 34 8 tyg.					
	SURVEYOR-2		N = 198 8 tyg.	N = 29 <sub>TN</sub> 8 tyg.	N = 47 8 tyg.	N = 2 8 tyg.	N = 10 8 tyg.
				N = 22 <sub>TE</sub> 16 tyg.			
CC TN/TE	EXPEDITION-1	N = 87 12 tyg.	N = 34 12 tyg.		N = 16 12 tyg.	N = 2 12 tyg.	N = 7 12 tyg.
	EXPEDITION-2	N = 10 12 tyg.	N = 1 12 tyg.	N = 4 <sub>TN</sub> 12 tyg.	N = 1 12 tyg.		
	CERTAIN-1	N = 38 12 tyg.	N = 18 12 tyg.				
	SURVEYOR-2			N = 64 <sub>TN</sub> 12 tyg.			
				N = 51 <sub>TE</sub> 16 tyg.			
CKD	EXPEDITION-4	N = 52 12 tyg.	N = 17 12 tyg.	N = 11 12 tyg.	N = 20 12 tyg.	N = 1 12 tyg.	N = 1 12 tyg.
LT/KT	MAGELLAN-2	N = 57 12 tyg.	N = 13 12 tyg.	N = 24 12 tyg.	N = 4 12 tyg.		N = 2 12 tyg.

\* Badanie randomizowanego porównujące GLE/PIB 8 tyg. vs SOF+RBV 12 tyg.

### 3.2.2. Badania dla technologii alternatywnych

#### 3.2.2.1. Badania dla LDV/SOF

Zidentyfikowano 10 badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na LDV/SOF, w tym dla schematu:

- LS8 – 2 badania (LONESTAR, ION 3);
- LS12 – 10 badań (ION 1–4, NIAID ERADICATE, LONESTAR, ELECTRON, Mizokami 2015, Lim/Chuang 2016, SYNERGY GT1);
- LS24 – 2 badania (ION 1, ION 2);
- LSR12 – 4 badania (ION 1, ION 2, Mizokami 2015, ELECTRON).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowane próby kliniczne (ELECTRON, LONESTAR, ION 1–3, Mizokami 2015), jak i eksperymentalne badania bez randomizacji (NIAD ERADICATE, ION 4, SYNERGY GT1, Lim 2016 / Chuang 2016), wszystkie zostały przeprowadzone metodą otwartej próby. W większości badań populację stanowili dorośli pacjenci z WZW C, zakażeni GT1 HCV. Jedynie w pracy ION 4 mogli uczestniczyć również chorzy z GT4 HCV, aczkolwiek stanowili oni nieznaczny odsetek populacji badanej (2%). We wszystkich pracach pierwszorzędowym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Terapia LDV/SOF realizowana była za pomocą zarejestrowanych dawek dobowych, tj. 90/400 mg. RBV w schemacie LSR12 w większości prac była dawkowana zgodnie z ChPL obowiązującą na terenie Unii Europejskiej, tj. w dawce dobowej 1000 mg lub 1200 mg w zależności od masy ciała odpowiednio u pacjentów <75 kg oraz ≥75 kg. Jedynie w pracy Mizokami 2015 dawkowanie RBV było zgodne z ChPL obowiązującą w populacji japońskiej, tj. w dawce 600 mg, 800 mg oraz 1000 mg na dobę odpowiednio u pacjentów <60 kg, 60–80 kg oraz >80 kg m.c.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.2.2, A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**ELECTRON** – wieloośrodkowe częściowo randomizowane badanie II fazy, oceniające 22 schematy terapeutyczne w populacji pacjentów zakażonych GT1–3 HCV. Kryteria włączenia do analizy spełniały 2 ramiona z randomizowanej części badania (schematy LS12 i LSR12) przeprowadzonej w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Randomizacja została przeprowadzona w sposób prawidłowy za pomocą metody komputerowej, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane. Populację we włączonych ramionach stanowili pacjenci uprzednio leczeni schematami opartymi na PegIFN + RBV, z obecnością wyrównanej marskości wątroby, bez koinfekcji HIV. Analizę wyników przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT). W badaniu

nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**LONESTAR** – jednośrodkowe badanie randomizowane II fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartej na LDV/SOF ± RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych przeciwwirusowo. Losowy przydział do poszczególnych ramion badania przeprowadzono za pomocą randomizacji komputerowej, ze stratyfikacją ze względu na obecność genotypu 1a i 1b oraz obecność lub brak marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane. W badaniu wyodrębniono dwie kohorty, z których kohortę A stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni, natomiast kohortę B – pacjenci wcześniej leczeni przeciw HCV. W kohorcie A pacjenci byli przydzielani losowo do terapii LS8, LSR8 oraz LS12. Z kolei w kohorcie B randomizacja odbywała się do ramion LS12 i LSR12. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniły grupy LS8 oraz LS12 z kohorty A, które obejmowały pacjentów bez marskości wątroby. Analizę wyników przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT). Nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**NIAID ERADICATE** – jednośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii LDV/SOF w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV i jednoczesną infekcją HIV. Badanie obejmowało chorych bez marskości wątroby, nieleczonych uprzednio przeciw HCV. Analizę wyników przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT). W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. Badanie oceniono na 6 punktów w skali NICE, a punktację obniżono z uwagi na brak informacji o konsekwentnym przydziale do badania oraz jednośrodkową lokalizację (Tabela 8).

**ION 1** – wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF ± RBV w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV, którzy nie byli uprzednio leczeni przeciwwirusowo. W pracy nie podano informacji na temat metody losowego przydziału do poszczególnych grup, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na marskość wątroby i genotyp HCV, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Pacjentów przydzielono w równych proporcjach do jednego z czterech ramion, tj.: LS12, LS24, LSR12 i LSR24. Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej spełniły 3 ramiona, w której pacjenci przyjmowali schematy LS12, LSR12 i LS24. Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 15% chorych uwzględnionych w niniejszej analizie. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi ocenianych terapii względem predefiniowanego prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 60%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej przy użyciu schematów opartych na TVR i boceprewirze (BOC). Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (analiza mITT). Oceną ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**ION 2** – wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii LDV/SOF ± RBV w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1

HCV, którzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni przeciw HCV schematami zawierającymi PegIFN $\alpha$ +RBV lub PegIFN $\alpha$ +RBV w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (PI). W pracy nie podano informacji na temat metody losowego przydziału do poszczególnych grup, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV, marskość wątroby i odpowiedź na wcześniejszą terapię. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Pacjentów przydzielono do jednego z czterech ramion badania: LS12, LS24, LSR12, LSR24. Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej spełniły 3 ramiona, w których pacjenci przyjmowali schematy LS12, LSR12 i LS24. Wcześniejszą terapię opartą wyłącznie na PegIF+RBV stosowało 42%, 39%, 54% pacjentów odpowiednio w grupach LSR12, LS12 i LS24 i tylko ci chorzy zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy klinicznej. Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 20% pacjentów w każdym z zakwalifikowanych ramion badania. 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, leczonej przy użyciu schematów opartych na TVR i BOC. Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**ION 3** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF  $\pm$  RBV w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV. W pracy nie podano informacji na temat metody losowego przydziału do poszczególnych grup, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na subgenotyp HCV (1a/1b). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Pacjentów przydzielano do jednego z trzech ramion badania, w których stosowano LS8, LSR8 i LS12. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały grupy pacjentów bez marskości wątroby otrzymujące LS8 i LS12. 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, leczonej przy użyciu schematów opartych na TVR i BOC, oraz w celu wykazania, że terapia LS8 jest nie gorsza niż pozostałe schematy terapeutyczne. Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**ION 4** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii LDV/SOF u osób z przewlekłym zakażeniem GT1 i 4 HCV oraz równoczesną infekcją HIV. Populację w badaniu stanowili zarówno pacjenci uprzednio nieleczeni przeciw HCV (45% chorych), jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii schematami opartymi na DAA+PegIFN $\alpha$ +RBV (16% osób), PegIFN $\alpha$ +RBV (34% osób), DAA+RBV (4% osób) oraz terapiami określonymi jako inne (1% osób), przy czym w kryteriach włączenia DAA opisane były jako inhibitory proteazy NS3 lub SOF. W ocenie skuteczności w ramach niniejszej analizy, zgodnie z kryteriami włączenia, uwzględniono wyłącznie grupę chorych nieleczonych uprzednio HCV oraz

po niepowodzeniu terapii PegIFN $\alpha$ +RBV. Wśród badanej populacji 20% pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby, zakażonych GT1a HCV było 75% chorych, GT1b HCV 23%, natomiast infekcję GT4 HCV miało 2% pacjentów. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej, a wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (analiza mITT). Badanie oceniono na 7 punktów w skali NICE, punktacja została obniżona z uwagi na brak informacji o konsekwentnym przydziale do badania (Tabela 8).

**SYNERGY GT1** – jednośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skróconej, 6-tygodniowej terapii złożonej z LDV/SOF i dodatkowego DAA (GS-9669 lub GS-9451) w porównaniu ze standardową 12-tygodniową terapią LDV/SOF u pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV. W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy, w której stosowano zarejestrowany schemat LS12, obejmującej 20 pacjentów, z których 15% miało wyrównaną marskość wątroby. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, iż 6-tygodniowa terapia jest nie gorsza (*non-inferiority*) w porównaniu ze schematem LS12. Wyniki analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanych leków (analiza mITT). Wiarygodność badania oceniono na 5 punktów w skali NICE (Tabela 8).

**Mizokami 2015** – wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF  $\pm$  RBV w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii przeciw HCV bądź byli nieskutecznie leczeni schematami zawierającymi PegIFN $\alpha$ +RBV $\pm$ PI. Losowy przydział do poszczególnych ramion badania przeprowadzono za pomocą permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości wątroby wśród uprzednio nieleczonych pacjentów oraz ze względu na obecność marskości wątroby i wcześniejsze leczenie w grupie pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. W badaniu wyodrębniono dwie kohorty: pacjentów uprzednio nieleczonych (kohorta A) oraz wcześniej leczonych (kohorta B), w obrębie każdej z kohort przeprowadzono randomizację do jednej z dwóch grup: LS12 i LSR12. Schemat LS12 przyjmowało 171 pacjentów, z których 32% było wcześniej leczonych terapią PegIFN + RBV, 10% PegIFN + RBV w skojarzeniu z PI oraz 10% schematami określonymi jako inne. Terapię LSR12 stosowało 170 chorych, z których 28% było uprzednio leczonych PegIFN + RBV, 14% przyjmowało wcześniej PegIFN + RBV w skojarzeniu z PI, a 10% schematy definiowane jako inne. W niniejszej analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych bądź leczonych schematem PegIFN $\alpha$ +RBV. W grupie stosującej schemat LS12 wyrównaną marskość wątroby stwierdzono w przypadku 24% pacjentów, natomiast wśród chorych przyjmujących LSR12 odsetek ten wyniósł 21%. Badanie zaprojektowano 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 grup pacjentów nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej. Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Lim 2016 / Chuang 2016** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LS12 w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV. Badanie zrealizowano w Korei (publikacja Lim 2016) oraz Tajwanie (publikacja Chuang 2016). Łącznie w badaniu uczestniczyło 178 pacjentów, z których 51% było uprzednio leczonych przeciw HCV, natomiast wyrównaną marskość wątroby stwierdzono w przypadku 15% chorych. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej, wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Jakość metodologiczną pracy oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Tabela 8).



Tabela 8.  
Charakterystyka pacjentów leczonych LDV/SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności																																																																																																																																
<b>ELECTRON</b>	LS12	10	GT1a: 80 GT1b: 20	61	100	100	6,5	100	0	RCT	brak	<i>(patrz Tabela 9)</i>																																																																																																																																
	LSR12	9	GT1a: 78 GT1b: 22	57	89	100	6,3	100	0				<b>LONESTAR</b>	LS8	20	GT1a: 85 GT1b: 15	48	70	0	6,1	0	0	RCT	bd	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LS12	19	GT1a: 89 GT1b: 11	46	58	0	6,1	0	0	<b>NIAD ERADICATE</b>	LS12	13	GT1a:75 GT1b: 25	59 <sup>c</sup>	54	0	6,1 <sup>c</sup>	0	100	nRCT	bd	NICE: 6/8	<b>ION-1</b>	LS12	214	GT1a: 67 GT1b: 31	52	59	0	6,4	16	0	RCT	<i>superiority<sup>d</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LSR12	217	GT1a: 68 GT1b: 31	52	59	0	6,4	15	0	LS24	217	GT1a: 67 GT1b: 31	53	64	0	6,3	15	0	<b>ION-2</b>	LSR12	111	GT1a: 79 GT1b: 21	57	64	100	6,4	20	0	RCT	<i>superiority<sup>e</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LS12	109	GT1a: 79 GT1b: 21	56	68	100	6,4	20	0	LS24	109	GT1a: 78 GT1b: 22	56	68	100	6,4	20	0	<b>ION-3</b>	LS8	215	GT1a: 80 GT1b: 20	53	60	0	6,5	0	0	RCT	<i>Superiority<sup>d</sup> / non-inferiority<sup>f</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LS12	216	GT1a: 80 GT1b: 20	53	59	0	6,4	0	0	<b>ION-4</b>	LS12	335	GT1a: 75 GT1b: 23	52 <sup>c</sup>	82	55	6,9 <sup>c</sup>	20
<b>LONESTAR</b>	LS8	20	GT1a: 85 GT1b: 15	48	70	0	6,1	0	0	RCT	bd	<i>(patrz Tabela 9)</i>																																																																																																																																
	LS12	19	GT1a: 89 GT1b: 11	46	58	0	6,1	0	0				<b>NIAD ERADICATE</b>	LS12	13	GT1a:75 GT1b: 25	59 <sup>c</sup>	54	0	6,1 <sup>c</sup>	0	100	nRCT	bd	NICE: 6/8	<b>ION-1</b>	LS12	214	GT1a: 67 GT1b: 31	52	59	0	6,4	16	0	RCT	<i>superiority<sup>d</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LSR12	217	GT1a: 68 GT1b: 31	52	59	0	6,4	15	0		LS24	217	GT1a: 67 GT1b: 31	53	64	0	6,3	15	0				<b>ION-2</b>	LSR12	111	GT1a: 79 GT1b: 21	57	64	100	6,4	20	0	RCT	<i>superiority<sup>e</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LS12	109	GT1a: 79 GT1b: 21	56	68		100	6,4	20	0	LS24	109	GT1a: 78 GT1b: 22	56	68				100	6,4	20	0	<b>ION-3</b>	LS8	215	GT1a: 80 GT1b: 20	53	60	0	6,5	0	0	RCT	<i>Superiority<sup>d</sup> / non-inferiority<sup>f</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>	LS12	216	GT1a: 80 GT1b: 20	53	59	0	6,4	0	0	<b>ION-4</b>	LS12	335	GT1a: 75 GT1b: 23	52 <sup>c</sup>	82	55	6,9 <sup>c</sup>	20	100	nRCT	bd	NICE: 7/8										
<b>NIAD ERADICATE</b>	LS12	13	GT1a:75 GT1b: 25	59 <sup>c</sup>	54	0	6,1 <sup>c</sup>	0	100	nRCT	bd	NICE: 6/8																																																																																																																																
<b>ION-1</b>	LS12	214	GT1a: 67 GT1b: 31	52	59	0	6,4	16	0	RCT	<i>superiority<sup>d</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>																																																																																																																																
	LSR12	217	GT1a: 68 GT1b: 31	52	59	0	6,4	15	0																																																																																																																																			
	LS24	217	GT1a: 67 GT1b: 31	53	64	0	6,3	15	0																																																																																																																																			
<b>ION-2</b>	LSR12	111	GT1a: 79 GT1b: 21	57	64	100	6,4	20	0	RCT	<i>superiority<sup>e</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>																																																																																																																																
	LS12	109	GT1a: 79 GT1b: 21	56	68	100	6,4	20	0																																																																																																																																			
	LS24	109	GT1a: 78 GT1b: 22	56	68	100	6,4	20	0																																																																																																																																			
<b>ION-3</b>	LS8	215	GT1a: 80 GT1b: 20	53	60	0	6,5	0	0	RCT	<i>Superiority<sup>d</sup> / non-inferiority<sup>f</sup></i>	<i>(patrz Tabela 9)</i>																																																																																																																																
	LS12	216	GT1a: 80 GT1b: 20	53	59	0	6,4	0	0																																																																																																																																			
<b>ION-4</b>	LS12	335	GT1a: 75 GT1b: 23	52 <sup>c</sup>	82	55	6,9 <sup>c</sup>	20	100	nRCT	bd	NICE: 7/8																																																																																																																																

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
			GT4: 2									
<b>SYNERGY GT1</b>	LS12	20	GT1a: 55 GT1b: 45	57	70	0	bd	15	0	nRCT	<i>non-inferiority</i>	NICE: 5/8
<b>Mizokami 2015</b>	LS12	171	GT1a: 4 GT1b: 96	60	40	52	6,6	24	0	RCT	<i>superiority<sup>d</sup></i>	(patrz Tabela 9)
	LSR12	170	GT1a: 2 GT1b: 98	59	43	52	6,6	21	0			
<b>Lim 2016 / Chuang 2016</b>	LS12 (Korea)	93	GT1a: 3 GT1b: 97	54	46	51	7,0	18	0	nRCT	<i>bd</i>	NICE: 7/8
	LS12 (Tajwan)	85	GT1a:12 GT1b: 87	55	42	51	6,6	11	0			

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Względem predefiniowanej wartości SVR12, wynoszącej 60%.

e) Względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 25%.

f) Dla porównania LS8 względem pozostałych schematów terapeutycznych.

g) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 63%, w przypadku porównania wyników w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby. W przypadku pozostałych grup pacjentów nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej.

**Tabela 9.**

**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LDV/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			
<b>ELECTRON</b>	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>LONESTAR</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>ION-1</b>	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>ION-2</b>	NJ	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			
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

### 3.2.2.2. Badania dla OBV/PTV/r+DSV±RBV

Do niniejszej analizy zakwalifikowano 11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na OBV/PTV/r+DSV±RBV, w tym dla schematu:

- 3D8 – 1 badanie (GARNET);
- 3D12 – 4 badania (PEARL II, PEARL III, MALACHITE I, TURQUOISE III);
- 3DR12 – 6 badań (MALACHITE I, MALACHITE II, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TURQUOISE I, PEARL IV);
- 3DR24 – 1 badanie (TURQUOISE II).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowane próby kliniczne (PEARL II–IV, SAPPHIRE I i II, MALACHITE I i II, TURQUOISE I i II), jak i eksperymentalne badania bez randomizacji (GARNET, TURQUOISE III). Populacja badań obejmowała dorosłych pacjentów z WZW C, zakażonych GT1 HCV. Większość prób stanowiły badania III fazy, jedynie praca TURQUOISE I stanowiła badanie zarówno II, jak i III fazy. We wszystkich pracach pierwszorzędnym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Terapia OBV/PTV/r+DSV realizowana była za pomocą zarejestrowanych dawek, tj. 25/150/100 mg / dobę (dla OBV/PTV/r) oraz 250 mg BID (dla DSV). RBV, w schematach 3DR12 i 3DR24 była dawkowana zgodnie z ChPL obowiązująca na terenie Unii Europejskiej tj. 1000 mg lub 1200 mg na dobę w zależności od masy ciała odpowiednio u pacjentów <75 kg oraz ≥75 kg.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**GARNET** – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 3D8, stosowanej u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby przewlekle zakażonych GT1b HCV. W badaniu uczestniczyło 166 pacjentów. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej, wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Jakość badania oceniono na 7 punktów za pomocą skali NICE (Tabela 10).

**PEARL II** – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r+DSV±RBV w populacji pacjentów wcześniej leczonych, bez marskości wątroby, z przewlekłym zakażeniem GT1b HCV. Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup – 3D12 i 3DR12. Do niniejszej analizy włączono grupę 95 pacjentów przyjmujących zarejestrowany schemat 3D12. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, przeprowadzono stratyfikację ze względu na rodzaj odpowiedzi

na wcześniejsze leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. 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, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 11).

**PEARL III** – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby zakażonych GT1b HCV. Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup – 3D12 i 3DR12. Do niniejszej analizy włączono grupę 209 pacjentów przyjmujących zarejestrowany schemat 3D12. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, przeprowadzono stratyfikację ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. 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, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 11).

**PEARL IV** – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, zakażonych GT1a HCV. Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup – 3D12 i 3DR12. Do niniejszej analizy włączono grupę 100 pacjentów przyjmujących zarejestrowany schemat 3DR12. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. 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, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 11).

**SAPPHIRE I** – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu 3DR12 względem PLC u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, zakażonych GT1 HCV. Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do jednej z grup – 3DR12 lub PLC w stosunku 3:1. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie składało się z dwóch części: 1) podwójnie zaślepienie próby, w ramach której pacjenci otrzymywali 3DR12 lub PLC przez 12 tygodni; 2) otwartej próby, następującej po zakończeniu uczestnictwa w części 1., w trakcie której pacjenci z grupy PLC otrzymywali schemat 3DR12. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniane terapie są nie gorsze, a następnie, że są lepsze

w porównaniu z predefiniowanym prawdopodobieństwem uzyskania SVR12, wynoszącym 78%, wyznaczonym w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). W niniejszej analizie dotyczącej skuteczności uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów zakażonych GT1a HCV przyjmującą zarejestrowany schemat terapeutyczny tj. 3DR12. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**SAPPHIRE II** – wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu 3DR12 u pacjentów wcześniej leczonych schematem PegIFN + RBV, bez marskości wątroby, zakażonych GT1 HCV. Pacjenci w sposób losowy zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup – 3DR12 lub PLC w stosunku 3:1,. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót) oraz genotyp HCV (1a vs inny). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie składało się z dwóch części: 1) podwójnie zaślepionej próby, w ramach której pacjenci otrzymywali 3DR12 lub PLC przez 12 tygodni; 2) otwartej próby, następującej po zakończeniu uczestnictwa w części 1., w trakcie której pacjenci z grupy PLC otrzymywali 3DR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze a następnie, że są lepsze względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 65%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). W niniejszej analizie dotyczącej skuteczności uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów zakażonych GT1a HCV, przyjmującą zarejestrowany schemat terapeutyczny, tj. 3DR12. Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 11).

**MALACHITE I** – wielośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowego schematu OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV względem terapii TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, zakażonych GT1 HCV. Pacjenci zakażeni GT1a HCV zostali w sposób losowy, w stosunku 2:1, przydzieleni do grupy 3DR12 lub TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV, natomiast chorzy zakażeni GT1b HCV do grupy 3DR12, 3D12 lub TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV w stosunku 2:2:1 (w niniejszej analizie uwzględniono chorych zakażonych GT1a HCV przyjmujących 3DR12 oraz pacjentów z GT1b HCV stosujących 3D12). Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane terapie, oparte na OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV są nie gorsze od terapii TVR + PegIFN + RBV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali

przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**MALACHITE II** – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu 3DR12 względem TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV u pacjentów uprzednio leczonych PegIFN $\alpha$ +RBV, bez marskości wątroby, zakażonych GT1 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz rodzaj odpowiedzi na uprzednią terapię PegIFN $\alpha$ +RBV (brak odpowiedzi vs częściowa odpowiedź vs nawrót). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że terapia 3DR12 jest nie gorsza od TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę 101 pacjentów leczonych schematem 3DR12, spośród których 19% było zakażonych GT1a HCV (grupa uwzględniona w analizie skuteczności). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**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 11).

**TURQUOISE II** – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii OBV/PTV/r+DSV+RBV różniących się czasem trwania (12 vs 24 tygodni) u pacjentów wcześniej leczonych lub nieleczonych, z wyrównaną marskością wątroby, z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie przeciw HCV (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 rodzaj odpowiedzi na uprzednie leczenie (całkowity brak odpowiedzi vs częściowy brak odpowiedzi vs nawrót). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze a następnie, że są lepsze względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 47%, wyznaczonego

w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej za pomocą TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. W analizie uwzględniono 172 pacjentów stosujących terapię 3DR24 spośród, których 57% było uprzednio leczonych schematem PegIFN + RBV, 70% było zakażonych GT1a HCV, a 30% GT1b HCV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**TURQUOISE III** – jednoramienne badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3D12 u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT1b HCV. Do badania łącznie zakwalifikowano 60 pacjentów, z których 55% było uprzednio leczonych schematem PegIFN + RBV. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniany schemat jest nie gorszy względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 73%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej za pomocą SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT). Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE. (Tabela 10).



**Tabela 10.**  
**Charakterystyka pacjentów leczonych OBV/PTV/r+DSV±RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
<b>GARNET</b>	3D8	166	GT1a: <1 GT1b: 98 Inne: 2	53 <sup>c</sup>	43	0	6,0 <sup>c</sup>	0	0	nRCT	bd	NICE 7/8
<b>PEARL II</b>	3D12	95	GT1a: 1 GT1b: 98	54,2	60	100	6,5	0	0	RCT	<i>non-inferiority</i> <sup>d</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>PEARL III</b>	3D12	209	GT1b: 100	49,2	41	0	6,3	0	0	RCT	<i>Non-inferiority</i> <sup>e</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>PEARL IV</b>	3DR12	100	GT1a: 100	51,6	70	0	6,6	0	0	RCT	<i>Non-inferiority</i> <sup>f</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>SAPPHIRE I</b>	3DR12	473	GT1a: 68 GT1b: 32	49,4	57	0	6,4	0	0	RCT	<i>Non-inferiority i superiority</i> <sup>g</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>SAPPHIRE II</b>	3DR12	297	GT1a: 58 GT1b: 41	51,7	56	100	6,6	0	0	RCT	<i>Non-inferiority i superiority</i> <sup>h</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>MALACHITE I</b>	3DR12	69	GT1a: 100	46,1	70	0	6,3	0	0	RCT	<i>Non-inferiority</i> <sup>i</sup>	(patrz Tabela 11)
	3D12	83	GT1b: 100	47,1	48	0	6,3	0	0			
<b>MALACHITE II</b>	3DR12	101	GT1a: 19 GT1b: 81	46,9	54	100	6,4	0	0	RCT	<i>Superiority</i> <sup>j</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>TURQUOISE I</b>	3DR12	10	GT1a: 90	56 <sup>c</sup>	80	30	bd	0	100	RCT	bd	(patrz Tabela 11)
<b>TURQUOISE II</b>	3DR24	172	GT1a: 70 GT1b: 30	56,5	70	57	6,5	100	0	RCT	<i>Non-inferiority i superiority</i> <sup>k</sup>	(patrz Tabela 11)
<b>TURQUOISE III</b>	3D12	60	GT1b: 100	60,5 <sup>c</sup>	62	55	6,8 <sup>c</sup>	100	0	nRCT	<i>non-inferiority/ superiority</i> <sup>k</sup>	NICE: 7/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 64%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

e) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 80%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

f) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 72%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

g) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 78%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

h) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 65%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

i) Względem schematu TVR+PegIFNα+RBV.

j) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 47%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

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

Tabela 11.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla OBV/PTV/r+DSV±RBV 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			
PEARL II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
PEARL III	N	N	N	N	N	N	N	N	N
PEARL IV	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SAPPHIRE I	N	N	N	N	N	W	N	N	N
SAPPHIRE II	N	N	N	N	N	NJ	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
TURQUOISE I	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
TURQUOISE II	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N

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

### 3.2.2.3. Badania dla OBV/PTV/r+RBV

Do niniejszej analizy zakwalifikowano 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu OBV/PTV/r+RBV stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT4 HCV: PEARL I, AGATE I i AGATE II.

Odnalezione prace stanowiły randomizowane (AGATE I) bądź częściowo randomizowane (PEARL I, AGATE II) próby kliniczne, zarówno II, jak i III fazy. We wszystkich pracach pierwszorzędowym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Terapia OBV/PTV/r realizowana była za pomocą zarejestrowanych dawek dobowych, tj. 25/150/100 mg (dla OBV/PTV/r). RBV, w schematach 12-tygodniowym (2DR12) i 24-tygodniowym (2DR24) była dawkowana zgodnie z ChPL obowiązującą na terenie Unii Europejskiej tj. 1000 mg lub 1200 mg na dobę w zależności od masy ciała odpowiednio u pacjentów <75 kg oraz ≥75 kg.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wiarygodności wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**PEARL I** – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r±RBV w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych terapią PegIFN + RBV zakażonych GT4 HCV. Pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV byli w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup 2D12 lub 2DR12, z kolei chorzy leczeni wcześniej PegIFNα+RBV w sposób arbitralny byli przydzieleni do trzeciej grupy stosującej 2DR12. W części z losowym przydziałem do grup, kod randomizacyjny był wygenerowany z zastosowaniem programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. W niniejszej analizie uwzględniono 91 pacjentów z grup przyjmujących zarejestrowany schemat 2DR12, z których 49 było uprzednio leczonych przeciw HCV. Badanie zaprojektowano w celu wykazania różnicy pomiędzy schematem 2D12 a 2DR12 w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych przeciw HCV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności części nRCT oceniono w skali NICE na 7 punktów, natomiast ocenę ryzyka błędu systematycznego części RCT badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**AGATE I** – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematów OBV/PTV/r+RBV różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 tygodni) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, z przewlekłym zakażeniem GT4 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany za pomocą programu komputerowego, przeprowadzono

stratyfikację ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów uprzednio leczonych również ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi względem klinicznie istotnego progu dla SVR12, wynoszącego 67%, wyznaczonego w oparciu o wyniki wcześniejszych badań klinicznych, w których pacjenci leczeni byli PegIFN i RBV. W niniejszej analizie uwzględniono grupę 59 pacjentów przyjmujących zarejestrowany schemat 2DR12, z których 49% było uprzednio leczonych PegIFN/IFN + RBV. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT). Ocenę ryzyka błędu systematycznego podano w tabeli poniżej (Tabela 13).

**AGATE II** – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematów OBV/PTV/r+RBV różniących się czasem trwania terapii (12 lub 24 tygodnie) u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, z przewlekłym zakażeniem GT4 HCV. Pacjenci z marskością wątroby byli w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup – 2DR12 lub 2DR24, z kolei chorzy bez marskości wątroby byli w sposób arbitralny przydzieleni do trzeciej grupy leczonej 2DR12. W części z losowym przydziałem do grup, kod randomizacyjny był wygenerowany z zastosowaniem programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów uprzednio leczonych również ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót). W niniejszej analizie uwzględniono 131 pacjentów z grup stosujących zarejestrowany schemat (2DR12), spośród których 31 miało wyrównaną marskość wątroby, a 51% było wcześniej leczonych PegIFN $\alpha$ +RBV. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT). Wiarygodność części nRCT badania oceniono na 6 punktów w skali NICE, ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka pacjentów leczonych OBV/PTV/r+RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyściowa średnia wiremii <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
PEARL I	2DR12	42	GT4: 100	44	67	0	6,1	0	0	RCT/nRCT	superiority	RCT: patrz Tabela 13 nRCT: NICE 7/8
	2DR12	49	GT4: 100	51	74	100	6,3	0	0			
AGATE I	2DR12	59	GT4: 100	56 <sup>c</sup>	76	49	6,2	100	0	RCT	superiority <sup>d</sup>	patrz Tabela 13
AGATE II	2DR12	100	GT4: 100	48,6	70	51	6,0	2 <sup>e</sup>	0	RCT/nRCT	bd	RCT: patrz Tabela 13 nRCT: NICE 6/8
	2DR12	31	GT4: 100	57,3	94	52	6,0	97	0			

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Względem klinicznie istotnego progu dla SVR12, wynoszącego 67%, wyznaczonego w oparciu o wyniki wcześniejszych badań klinicznych.

e) Marskość wątroby stanowiła kryterium wykluczenia z badania, aczkolwiek 2 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby było błędnie zakwalifikowani jako pacjenci bez marskości w trakcie skriningu.

**Tabela 13.**  
**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla OBV/PTV/r+RBV 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			
AGATE-I	N	N	N	N	W	W	N	N	N
AGATE-II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
PEARL-1	N	N	N	N	W	W	N	N	N

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

### 3.2.2.4. Badania dla GZR/EBR

Do analizy zakwalifikowano 6 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na GZR/EBR, w tym dla schematu:

- GE12 – 6 badań (C-WORTHY, C-EDGE H2H, C-EGDE TN, C-EDGE TE, C-EDGE COINFECTION, Kumada 2017);
- GER16 – 1 badanie (C-EDGE TE).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowane próby kliniczne (C-WORTHY, C-EDGE H2H, C-EGDE TN, C-EDGE TE), jak i eksperymentalne badania bez randomizacji (C-EDGE COINFECTION), jedna praca obejmowała badanie częściowo randomizowane (Kumada 2017). Populacja badań obejmowała dorosłych pacjentów z WZW C, zakażonych GT1, 4 lub 6 HCV. We wszystkich pracach pierwszym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Wyniki analizy zostały przedstawione w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT).

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wiarygodności wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**C-WORTHY** – złożone, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii GE12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Badanie składało się z 4 oddzielnych części:

- Część A – przedstawiająca porównanie trzech schematów GZR/EBR różniących się dawkowaniem EBR (20 lub 50 mg) i dodaniem do schematu RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby, nieleczonych uprzednio przeciw HCV;
- Część B – obejmująca 4 badania RCT, w ramach których oceniano schematy GZR/EBR różniące się czasem trwania (8, 12 i 18 tygodni) oraz obecnością RBV w różnych populacjach: z marskością/bez marskości wątroby, u pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych, a także w populacji z koinfekcją HIV. Łącznie część B zawierała 13 ramion. Badania, w których rekrutowano pacjentów wcześniej nieleczonych i bez marskości wątroby przeprowadzono metodą otwartej próby. Z kolei w badaniach obejmujących chorych uprzednio nieleczonych z marskością wątroby oraz pacjentów uprzednio leczonych, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi czasu trwania ocenianej terapii aż do 12. tygodnia leczenia;
- Część C – przedstawiająca porównanie 8-tygodniowego schematu GZR/EBR z lub bez RBV w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych i bez marskości wątroby;

- Część D – stanowiąca badanie otwartej próby oceniające 12- i 18-tygodniową terapię z wykorzystaniem GZR/EBR i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV, nieleczonych uprzednio przeciw HCV bez marskości wątroby.

Randomizację we wszystkich częściach badania przeprowadzono przy użyciu centralnego systemu interaktywnego, zapewniając tym samym ukrycie kodu alokacji. Do niniejszej analizy włączono pacjentów stosujących wyłącznie zgodny z rejestracją leku schemat GE12 i przydzielonych do grup B13 (30 pacjentów), A3/B3 (44 pacjentów), B5 (29 pacjentów) oraz B9 (33 pacjentów). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. W ramach badania nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**C-EDGE-H2H** – wieloośrodkowe, randomizowane, otwartej próby badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GE12 w porównaniu z SPR12 w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1, 4 lub 6 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV (GT1a vs inny) oraz obecność/brak marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało ukierunkowane na wykazanie, że terapia z zastosowaniem GE12 jest nie gorsza niż SPR12, a w przypadku spełnienia tej hipotezy oceniano przewagę GE12 względem schematu SPR12. Terapię GE12 otrzymywało 129 pacjentów, spośród których 22% było uprzednio leczonych schematami PegIFN + RBV, a 17% miało wyrównaną marskość wątroby. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**C-EGDE TN** – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GE12 w porównaniu z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1, 4, lub 6 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany komputerowo, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Zgodnie z protokołem badania po 4 tygodniach od zakończenia leczenia wszyscy pacjenci zostali poinformowani o rodzaju stosowanej interwencji, a osoby z grupy PLC rozpoczęły terapię GE12. Grupa otrzymująca aktywną terapię od początku badania (ITG) liczyła 316 pacjentów, z których zakażonych GT1a HCV było 50% chorych, GT1b 42%, GT4 6%, a GT6 3%, marskość wątroby stwierdzono u 22% chorych (zwłóknienie w stopniu F4). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniany schemat stosowany w grupie ITG jest lepszy względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 73%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej symepwirem (SIM) w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**C-EGDE TE** – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii GZR/EBR  $\pm$  RBV różniące się czasem trwania (12

vs 16 tygodni) u pacjentów uprzednio leczonych schematami opartymi na PegIFN + RBV, zakażonych GT1, 4 lub 6 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany komputerowo przy użyciu permutowanych bloków. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z 4 grup: GE12, GER12, GE16 i GER16. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki 2 ramion, w których stosowano zarejestrowane schematy, tj. GE12 i GER16, obejmujące łącznie 211 pacjentów, z których 35% miało wyrównaną marskość wątroby (zwłóknienie w stopniu 4). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że co najmniej jeden z ocenianych schematów jest lepszy względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 58%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej schematem SIM+PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**C-EDGE COINFECTION** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii GE12 w populacji pacjentów zakażonych GT1, 4 lub 6 HCV i koinfekcją HIV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi ocenianej interwencji w stosunku do predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 70%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej SOF+RBV. Do badania włączono 218 uprzednio nieleczonych pacjentów, z których 66% było zakażonych GT1a HCV, 20% GT1b, 13% GT4 oraz 1% GT6, a u 16% chorych stwierdzono włóknienie w stopniu F4. Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 14).

**Kumada 2017** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie II/III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie składało się z dwóch części. W pierwszej oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz profil farmakokinetyczny 12-tygodniowej terapii GZR/EBR różniącej się dawkowaniem GZR 50 mg lub 100 mg w populacji pacjentów zakażonych GT1b HCV bez marskości wątroby. Część drugą zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa GE12 (GZR w dawce 100 mg) w porównaniu z PLC u pacjentów zakażonych GT1a lub 1b HCV. Zgodnie z protokołem po 4 tygodniach od zakończenia leczenia wszyscy pacjenci zostali poinformowani o rodzaju stosowanej interwencji, a osoby z grupy PLC otrzymały terapię GE12. Randomizacji do części II podlegali pacjenci bez marskości wątroby, natomiast osoby z marskością były arbitralnie przydzielane do terapii GE12. Kod randomizacyjny został wygenerowany komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na wiek (część I i II) oraz wcześniejsze leczenie przeciw HCV (część II). Pierwszorzędownym punktem końcowym w części I badania było bezpieczeństwo stosowanych terapii, natomiast w części II odsetek osób uzyskujących SVR12 oraz bezpieczeństwo. Do niniejszej analizy z części I badania włączono grupę 32 pacjentów przyjmujących GE12 zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, spośród których 32% osób było uprzednio leczonych schematami opartymi na IFN. Z kolei z II części badania, uwzględniono łącznie 301 chorych bez marskości wątroby, z których 34% było uprzednio leczonych przeciw HCV, oraz 35 chorych z marskością wątroby, z których 43% było uprzednio leczonych przeciw HCV. Badanie zaprojektowano w celu wykazania w części II przewagi



ocenianej interwencji w stosunku do predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 75%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio przeciw HCV. Wiarygodność badania części nRCT oceniono na 7 punktów w skali NICE, natomiast ryzyko błędu systematycznego części RCT badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka pacjentów leczonych GZR/EBR w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
<b>C-WORTHY</b>	GE12	30	GT1a: 73 GT1b: 27	44,5 <sup>c</sup>	80	0	6,4	0	100	RCT	brak	(patrz Tabela 15)
	GE12	44	GT1a: 68 GT1b: 32	52	52	0	6,4	0	0			
	GE12	29	GT1a: 69 GT1b: 24 Inny: 7	58	66	0	6,4	100	0			
	GE12	33	GT1a: 67 GT1b: 33	56	61	100	6,7	42	0			
<b>C-EDGE H2H</b>	GE12	129	GT1a: 14 GT1b: 81 GT4: 5	47,6	43	22	bd	17	0	RCT	Non-inferiority/superiority	(patrz Tabela 15)
<b>C-EDGE TN</b>	GE12	316	GT1a: 50 GT1b: 42 GT4: 6 GT6: 3	52,2	54	0	6,4	22 <sup>d</sup>	0	RCT	superiority <sup>e</sup>	(patrz Tabela 15)
<b>C-EDGE TE</b>	GE12	105	GT1a: 58 GT1b: 32 GT4: 9	56	63	100	6,3	35 <sup>d</sup>	6	RCT	superiority <sup>f</sup>	(patrz Tabela 15)
	GER16	106	GT1a: 55 GT1b: 34 GT4: 8 GT6: 2	55	60	100	6,2	35	4			
<b>C-EDGE COINFECTION</b>	GE12	218	GT1a: 66 GT1b: 20 GT4: 13 GT6: 1	48,7	84	0	6,03	16 <sup>d</sup>	100	nRCT	superiority <sup>g</sup>	NICE 7/8
<b>Kumada 2017</b>	GE12	32	GT1a: 0 GT1b: 100	58	47	41	6,2	0	0	RCT	bd	(patrz Tabela 15)
	GE12	227	GT1a: 1,8	61	38	34	6,2	0	0	RCT	superiority <sup>h</sup>	

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
			GT1b: 98									
	PLC→GE12	74	GT1a: 1,4 GT1b: 99	60,9	28	34	6,3	0	0			
	GE12	35	GT1a: 2,9 GT1b: 97	64,8	51	43	6,2	100	0	nRCT		NICE: 7/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci  $\log_{10}$  IU/ml.

c) Mediana.

d) Zwłóknienie w stopniu F4.

e) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 73%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej.

f) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 58%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej.

g) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 70%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej.

h) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 75% wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, u wcześniej nieleczonych pacjentów (dotyczy wyłącznie części II badania).

**Tabela 15.**

**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR 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			
C-EDGE H2H	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
C-EDGE TE	N	N	N	N	W	W	NJ	N	N
C-EDGE TN	N	N	N	N	W	W	N	N	N
C-WORTHY	N	N	N	N	W	W	N	N	N
Kumada 2017	N	NJ	N	N	N	W	N	N	N

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

### 3.2.2.5. Badania dla DCV+ASV

Do niniejszej analizy zakwalifikowano 7 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV (HALLMARK DUAL, Kumada 2016, Kumada 2014, Toyota 2017, Wei 2016, Toyota 2016 oraz Kawakami 2016).

Odnalezione prace stanowiły częściowo randomizowane próby kliniczne (HALLMARK DUAL, Kumada 2016, Toyota 2017) bądź eksperymentalne badania bez randomizacji (Kumada 2014, Wei 2016, Toyota 2016, Kawakami 2016). Populacja badań obejmowała dorosłych pacjentów z WZW C, zakażonych GT1b HCV. W dwóch pracach (Kawakami 2016 i Toyota 2016) populację pacjentów stanowili zarówno chorzy z zaawansowaną chorobą nerek poddawani hemodializoterapii, jak i pacjenci z prawidłową funkcją nerek.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**HALLMARK-DUAL** – wielośrodkowe, częściowo randomizowane, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV (DA24) u pacjentów bez historii wcześniejszego leczenia, uprzednio leczonych schematami PegIFN + RBV oraz z przeciwwskazaniami / nietolerancją do stosowania terapii PegIFN + RBV. Pacjenci uprzednio nieleczeni byli w sposób losowy przydzieleni do jednej z dwóch grup: DA24 lub PLC. Z kolei chorzy po niepowodzeniu uprzedniej terapii bądź z przeciwwskazaniami / nietolerancją PegIFN + RBV przydzielani byli bezpośrednio do grup stosujących DA24. Kod randomizacyjny został wygenerowany komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, badacze, analitycy oraz sponsor. Zarówno zaślepienie, jak i randomizacja obejmowała pierwsze 12 tygodni trwania terapii, gdyż po tym okresie pacjenci z grupy kontrolnej zostali włączeni do innego badania. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniany schemat stosowany w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych jest lepszy względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 68%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Łącznie do ramienia DA24 w części RCT zakwalifikowano 205 osób, z których 16% miało wyrównaną marskość wątroby. W części nRCT do grupy pacjentów uprzednio leczonych PegIFN + RBV włączono 205 pacjentów (31% z marskością wątroby), z kolei do grupy z przeciwwskazaniami / nietolerancją do stosowania ww. schematu 235 chorych (47% z marskością wątroby). Część nRCT badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 16). Ocenę ryzyka błędu systematycznego części RCT podano w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Kumada 2016** – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów zakażonych GT1b HCV bez wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego lub uprzednio leczonych PegIFN + RBV. Pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV byli losowo przydzieleni do grupy przyjmującej terapię DA24 lub TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV. Z kolei chorzy uprzednio leczeni przeciw HCV przydzielani byli bezpośrednio do terapii DA24. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B *rs8099917* (TT/inny niż TT). Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Hipoteza badawcza zakładała, iż schemat DA24 jest nie gorszy od TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Do ramienia DA24 w części randomizowanej zakwalifikowano łącznie 119 osób, z kolei do ramienia DA24 w części nieobjętej randomizacją włączono 100. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obydwu częściach badania był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Część nRCT badania oceniono na 6 punktów w skali NICE (Tabela 16). Ocenę ryzyka błędu systematycznego części RCT podano w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Kumada 2014** – wieloośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie, dwuramienne badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów zakażonych GT1b HCV, którzy mają przeciwwskazania / nietolerancję do stosowania schematu PegIFN $\alpha$ +RBV, lub u których schemat ten był nieskuteczny. Łącznie do badania zakwalifikowano 222 pacjentów, w tym do grupy z przeciwwskazaniami / nietolerancją PegIFN $\alpha$ +RBV 135 osób, natomiast do grupy uprzednio leczonych 87 chorych. Odsetek pacjentów z wyrównaną marskością wątroby wynosił odpowiednio 8% i 13%. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących SVR24. Nie podano informacji odnośnie do testowanej hipotezy badawczej. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 16).

**Toyota 2017** – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV względem 12-tygodniowej terapii trójlekowej zawierającej DCV+ASV i beklabuwir (BCV) w populacji pacjentów zakażonych GT1b HCV zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych przeciw HCV. Pacjenci nieleczeni wcześniej przeciw HCV byli w sposób losowy przydzieleni do grupy DA24 lub DCV+ASV+BCV. Z kolei chorzy po niepowodzeniu uprzedniej terapii byli bezpośrednio przydzieleni do terapii DCV+ASV+BCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego ani ukrycia kodu alokacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na obecność marskości wątroby. Do niniejszej analizy włączono grupę 75 uprzednio nieleczonych pacjentów przyjmujących DA24 (z części objętej randomizacją), z których 19% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania,

którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono poniżej (Tabela 17).

**Wei 2016** – wielośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowego schematu DCV+ASV w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1b HCV i z przeciwwskazaniami / nietolerancją do stosowania terapii interferonowej z/bez RBV. Łącznie do badania zakwalifikowano 159 pacjentów, z których 74% przerwało uprzednią terapię opartą na IFN z powodu nietolerancji, a 33% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek pacjentów uzyskujących SVR24. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 16).

**Toyoda 2016** – wielośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów hemodializowanych oraz z prawidłową funkcją nerek, zakażonych GT1b HCV. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. W badaniu uczestniczyło 28 pacjentów poddawanych hemodializoterapii oraz 56 chorych z prawidłową funkcją nerek, stanowiących grupę kontrolną. Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 39% pacjentów. Wiarygodność badania oceniono na 6 w skali NICE (Tabela 16).

**Kawakami 2016** – wielośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie pilotażowe oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i profil farmakokinetyczny 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów hemodializowanych oraz z prawidłową funkcją nerek, zakażonych GT1b HCV. W ramach badania nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej. W badaniu uczestniczyło 18 pacjentów poddawanych hemodializoterapii oraz 54 chorych z prawidłową funkcją nerek (grupa kontrolna). Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 17% pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Wiarygodność badania oceniono na 6 punktów w skali NICE (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Charakterystyka pacjentów leczonych DCV+ASV w badaniach włączonych do analizy klinicznej**

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [mediana]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa średnia wiremia <sup>b</sup>	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
<b>HALLMARK DUAL</b>	DA24	205	GT1b: 100	55	49	0	bd	16	0	RCT/nRCT	superiority <sup>c</sup>	RCT: patrz Tabela 19 nRCT: 7/8 NICE
	DA24	205	GT1b: 100	58	54	100	bd	31	0			
	DA24	235	GT1b: 100	60	42	72	bd	47	0			
<b>Kumada 2016</b>	DA24	119	GT1b: 100	57	40	0	6,8	5 <sup>d</sup>	0	RCT/nRCT	non-inferiority	RCT: patrz Tabela 19 nRCT: 6/8 NICE
	DA24	22	GT1b: 100	65	32	100	7,0	5 <sup>d</sup>	0			
<b>Kumada 2014</b>	DA24	135	GT1b: 100	64	28	0	6,6	8	0	nRCT	bd	NICE: 7/8
	DA24	87	GT1b: 100	60	45	100	6,8	13	0			
<b>Toyota 2017</b>	DA24	75	GT1b: 99	61	39	0	6,8 <sup>e</sup>	19	0	RCT	non-inferiority <sup>f</sup>	NICE: 7/8
<b>Wei 2016</b>	DA24	159	GT1b: 100	56	35	74	6,7 <sup>e</sup>	33	bd	nRCT	bd	NICE: 7/8
<b>Toyoda 2016</b>	DA24 <sup>g</sup>	56	GT1b: 100	65,9	52	bd	6,0	39	bd	nRCT	bd	NICE: 6/8
<b>Kawakami 2016</b>	DA24 <sup>g</sup>	54	GT1b: 100	67	78	bd	6,0 <sup>e</sup>	17	0	nRCT	brak	NICE: 6/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 68%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej.

d) Pacjenci, u których stwierdzono marskość wątroby za pomocą biopsji lub metod obrazowania nie byli włączani do badania; pomimo tego w trakcie badania u kilku pacjentów wykazano marskość wątroby (F4) za pomocą badania FibroTest.

e) Mediana.

f) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 79% (hipoteza odnosi się wyłącznie do grupy stosującej DCV+ASV+BCV).

g) Grupa pacjentów z prawidłową funkcją nerek.

Tabela 17.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DCV+ASV 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			
HALLMARK DUAL	N	N	N	N	NJ	NJ	N	N	N
Kumada 2016	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
Toyota 2017	NJ	NJ	N	N	N	W	N	N	N

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



### 3.2.2.6. Badania dla DCV+SOF

W analizie uwzględniono 2 badania (ALLY-2 i ALLY-3) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii DCV+SOF w populacji dorosłych pacjentów z WZW C. Obie prace były wieloośrodkowymi badaniami III fazy, przeprowadzonymi metodą otwartej próby.

Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wiarygodności wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**ALLY-2** – częściowo randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii DCV+SOF u pacjentów zakażonych GT1–4 HCV z jednoczesną koinfekcją HIV. Pacjentów uprzednio nieleczonych w sposób losowy przydzielono do jednej z dwóch grup, różniących się czasem trwania terapii (8 vs 12 tygodni). Z kolei pacjenci leczeni uprzednio przeciw HCV byli w sposób arbitralny przydzieleni do trzeciej grupy leczonej DS12. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na obecność marskości wątroby oraz genotyp HCV. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. W niniejszej analizie dotyczącej skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane w ramieniu DS12 z części randomizowanej, w którym dostępne były wyniki w podgrupie chorych bez marskości wątroby zakażonych GT3 HCV (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

**ALLY-3** – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii DCV+SOF zakażonych GT3 HCV. Pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty: uprzednio nieleczonych przeciw HCV oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (schematami zawierającymi IFN, SOF i RBV lub inne terapie przeciw HCV z wyjątkiem inhibitorów NS5A). W badaniu nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. W niniejszej analizie dotyczącej skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane w grupie nieleczonej wcześniej przeciw HCV, dla której dostępne były wyniki w podgrupie bez marskości wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Charakterystyka pacjentów leczonych DCV+SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie / faza	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
ALLY-2	DS12	101	GT1: 82 GT2: 11 GT3: 6 GT4: 1	50,1	91	0	6,7	9	100	RCT/nRCT	bd	patrz Tabela 19
ALLY-3	DS12	101	GT3: 100	53 <sup>c</sup>	57	0	bd	19	0	nRCT	bd	NICE: 7/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

**Tabela 19.**  
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DCV+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			
ALLY-2	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N

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

### 3.2.2.7. Badania dla SOF+RBV / SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV

Do analizy zakwalifikowano 23 badania oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na SOF+RBV lub SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV, w tym dla schematu:

- SR12 – 10 badań (ELECTRON, PHOTON-1, -2, VALENCE, ASTRAL-2, -3, FUSION, POSITRON, FISSION, Ahn 2016 / Kao 2016, Omata 2014);
- SR16 – 2 badania (BOSON i FUSION);
- SR24 – 10 badań (BOSON, Ruane 2014, Doss 2015, PHOTON-1, -2, Lai 2016, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016, ASTRAL-3);
- SPR12 – 7 badań (BOSON, ELECTRON, LONESTAR 2, PROTON, Rodriguez-Torres 2015, NEUTRINO, C-EDGE H2H);
- SPR24 – 1 badanie (ATOMIC).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowane próby kliniczne (BOSON, ELECTRON, C EDGE H2H, ATOMIC, Ruane 2014, Doss 2015, Lai 2016, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016, ASTRAL-2, -3, FUSION, POSITRON, FISSION), jak i eksperymentalne badania bez randomizacji (LONESTAR 2, PROTON, Rodriguez-Torres 2015, NEUTRINO, PHOTON-1, -2, VALENCE, Ahn 2016/ Kao 2016, Omata 2014). We wszystkich pracach populację stanowili dorośli pacjenci z WZW C, a prace obejmowały głównie chorych zakażonych GT2 lub 3 HCV oraz mniej licznie pacjentów zainfekowanych pozostałymi genotypami HCV. W większości prac pierwszorzędnym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, w pracy ATOMIC SVR24, w PROTON bezpieczeństwo, a w publikacji do badania ELECTRON nie określono, który z ocenianych parametrów stanowił główny punkt końcowy. Terapia SOF realizowana była za pomocą zarejestrowanej dawki wynoszącej 400 mg / dobę. Podobnie PegIFN $\alpha$ -2a i 2b stosowano w dawkach odpowiednio 180  $\mu$ g / tydz. i 1,5  $\mu$ g kg m.c. / tydz. RBV w większości badań stosowana była w dawkowaniu zgodnym z ChPL obowiązującą na terenie Unii Europejskiej, tj. 1000 mg lub 1200 mg na dobę w zależności od masy ciała odpowiednio u pacjentów <75 kg oraz  $\geq$ 75 kg, jedynie w pracy Omata 2014 dawkowanie RBV było zgodne z ChPL obowiązującą w populacji japońskiej, tj. 600 mg / 800 mg / 1000 mg na dobę odpowiednio u pacjentów <60 kg / 60–80 kg / >80 kg m.c.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**BOSON** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF i RBV w skojarzeniu lub bez PegIFN $\alpha$  u pacjentów z przewlekłym WZW C z zakażeniem GT2 i 3 HCV. Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu metody blokowej, z zastosowaniem systemu interaktywnego. Ukrycie kodu alokacji zostało

zachowane. W badaniu oceniano 3 różne schematy terapeutyczne: SR16, SR24 oraz SPR12. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że analizowane terapie są nie gorsze od siebie nawzajem (*non-inferiority*), a w dalszej kolejności, że któraś z nich jest lepsza (*superiority*) od pozostałych. Schemat SPR12 stosowało 197 pacjentów, z których 92% było zakażonych GT3 HCV, 52% chorych było wcześniej leczonych przeciw HCV, a 38% miało wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR16 przyjmowało 196 pacjentów, zakażonych GT3 HCV było 92% chorych, wcześniejszą terapię otrzymywało 54%, a wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 37% z nich. Z kolei schemat SR24 przyjmowało 199 pacjentów, w tym 92% zakażonych GT3 HCV, 53% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a u 37% stwierdzono wyrównaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**ELECTRON** – złożone, wieloośrodkowe badanie fazy II, składające się z części randomizowanej oraz części nierandomizowanej, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. W ramach badania randomizowanego porównano 12-tygodniową terapię SOF + RBV z 3 schematami SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV różniącymi się długością podawania PegIFN $\alpha$  (4, 8 i 12 tyg.) w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 lub 3 HCV. Ponadto, w badaniu opisano 4 kohorty pacjentów, w których dokonano oceny skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF, 8-tygodniowej terapii SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV oraz 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dwóch ramion z części randomizowanej, spełniających kryteria włączenia, tj. dla schematów SPR12 oraz SR12. W badaniu nie przedstawiono informacji na temat zastosowanej metody randomizacyjnej, jak również dotyczącej sposobu ukrycia kodu alokacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV oraz genotyp IL28b. Nie podano również informacji, który z analizowanych parametrów stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy ani nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**LONESTAR 2** – jednoośrodkowe, jednoramienne badanie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  oraz RBV u pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN $\alpha$ +RBV. W badaniu udział wzięło 47 pacjentów, w tym 24 z GT3 HCV. Ponad połowa chorych miała wyrównaną marskość wątroby (55%). W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów z GT3 HCV, natomiast w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wynik łączny dla GT2 i 3 HCV. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**PROTON** – złożone, wieloośrodkowe badanie fazy II składające się z części randomizowanej oraz badania jednoramiennego, przeprowadzone w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z przewlekłym WZW C. Część randomizowaną zaprojektowano w celu oceny skuteczności terapii trójlekowej z wykorzystaniem SOF, PegIFN i RBV przez 12 tyg., po której pacjenci stosowali sam PegIFN $\alpha$ +RBV przez kolejne 12/36 tyg. w porównaniu z terapią dwulekową z wykorzystaniem

PegIFN $\alpha$  oraz RBV przez 48 tyg. w populacji pacjentów z GT1 HCV. W ramach kohorty nierandomizowanej włączono 25 pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których stosowano schemat SPR12. Do analizy włączono wyłącznie ramię z kohorty nierandomizowanej, gdyż tylko ono spełniało kryteria włączenia. Spośród 25 pacjentów uwzględnionych w analizie, u 10 (40%) stwierdzono zakażenie GT3 HCV. Obecność marskości wątroby stanowiło kryterium wykluczenia z badania. Wiarygodność metodologiczną badania jednoramiennego oceniono na 6/8 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**Rodriguez-Torres 2015** – badanie składające się z dwóch części – część A stanowiła badanie I fazy oceniające interakcje pomiędzy SOF a lekami antyretrowirusowymi; część B stanowiła jednoramienne, jednoosrodkowe badanie fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu SPR12 u pacjentów zakażonych HCV i HIV. Schemat SPR12 stosowało 23 pacjentów z GT1–4 HCV, w tym 2 pacjentów z GT3 oraz 1 chory z GT4 HCV. Obecność marskości wątroby stanowiła kryterium wykluczenia z badania, żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony przeciw HCV. Wiarygodność badania oceniono na 5 punktów w skali NICE (Tabela 20).

**NEUTRINO** – wieloosrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym oceniano terapię SPR12 u osób uprzednio nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1, 4, 5 lub 6. Łącznie w badaniu uczestniczyło 327 pacjentów, z których 17% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało ukierunkowane na wykazanie przewagi względem predefiniowanej wartości SVR wynoszącej 60%. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**C-EDGE H2H** – wieloosrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii GE12 w porównaniu z SPR12 u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1 i 4 HCV. W pracy nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV (GT1a vs inny) oraz obecność/brak marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie metod interaktywnych. Do ramienia SPR12 włączono 126 pacjentów, z których 28% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a wyrównaną marskość wątroby miało 17% chorych. W publikacji podano wyniki skuteczności z podziałem na poszczególne genotypy HCV, schemat SPR12 stosowało 5 pacjentów z GT4 HCV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało ukierunkowane na wykazanie, że terapia z zastosowaniem EBR/GZR jest nie gorsza niż SPR12 (*non-inferiority*), a w przypadku spełnienia tej hipotezy oceniano przewagę EBR/GZR względem schematu SPR12 (*superiority*). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**ATOMIC** – wieloosrodkowe, częściowo randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane do oceny 3 schematów terapii trójlekowej różniących się okresem podawania SOF, w którym populację docelową stanowili pacjenci zakażeni GT1 HCV, uprzednio nieleczeni z powodu WZW C. Dodatkowo,

do jednego z ramion (SPR24) arbitralnie (poza randomizacją) włączono pacjentów z zakażeniem GT4 (n=11) i GT6 (n=5), dla których przedstawiono odrębne wyniki skuteczności i tylko te zostały zaprezentowane w niniejszej analizie. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki całego ramienia SPR24, niezależnie od genotypu HCV. W pracy nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie metod interaktywnych. Łącznie schemat SPR24 stosowało 125 pacjentów bez marskości wątroby, u 11 stwierdzono zakażenie GT4 HCV, a u 5 zakażenie GT6 HCV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR24. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi schematami (*superiority*). Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21), natomiast wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**Ruane 2014** – jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia skojarzonego z wykorzystaniem SOF i RBV różniących się długością terapii (12 vs 24 tyg.), przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących USA) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany metodą komputerową, nie podano informacji na temat sposobu ukrycia kodu alokacji. Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo. Do niniejszej analizy włączono wyłącznie ramię, w którym SOF i RBV stosowane były przez okres 24 tygodni (schemat zarejestrowany w leczeniu zakażeń GT4 HCV). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy ani nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Schemat SR24 stosowało 29 pacjentów, z których 52% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a 27% miało wyrównaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Doss 2015** – wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia skojarzonego z wykorzystaniem SOF i RBV różniących się długością terapii (12 vs 24 tyg.), przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących Egipt) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV. W pracy nie podano informacji na temat metody przeprowadzania randomizacji oraz sposobu ukrycia kodu alokacji. Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo. Do niniejszej analizy włączono wyłącznie ramię, w którym SOF i RBV stosowane były przez okres 24 tygodni (schemat zarejestrowany w GT4 HCV). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Schemat SR24 stosowało 51 pacjentów, z których 53% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a 18% miało wyrównaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**PHOTON-1** – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii z użyciem SOF i RBV u pacjentów zakażonych GT1–3 HCV, z jednoczesną infekcją HIV. Pacjenci wcześniej nieleczeni zakażeni GT2 lub 3 HCV otrzymywali terapię 12-tygodniową, natomiast chorzy leczeni uprzednio terapią PegIFN±RBV zakażeni GT2 lub 3 oraz chorzy nieleczeni zakażeni GT1 HCV stosowali schemat 24-tygodniowy. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupy pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV. Spośród chorych z GT2/3 HCV terapię SR12 otrzymywało 68 pacjentów, z których 10% miało wyrównaną marskość wątroby, a schemat SR24 stosowało 41 chorych, w tym 24% z wyrównaną marskością wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 20).

**PHOTON-2** – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii z użyciem SOF i RBV u pacjentów zakażonych GT1–4 HCV z jednoczesną infekcją HIV. Pacjenci wcześniej nieleczeni zakażeni GT2 HCV otrzymywali terapię 12-tygodniową, pozostali stosowali schemat leczenia 24-tygodniowy. Terapię SR12 otrzymywało 19 pacjentów, z których 1 chory miał wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR24 otrzymało łącznie 255 chorych, w tym: 112 z GT1 HCV (ramię nieuwzględnione w analizie skuteczności), 6 z GT2 HCV (wszyscy wcześniej nieleczeni), 106 z GT3 HCV (54% wcześniej nieleczonych), 31 z GT4 HCV (wszyscy wcześniej nieleczeni). Spośród pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowych 21% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE (Tabela 20).

**Lai 2016** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem SOF i RBV różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 vs 24 tyg.) u osób wcześniej nieleczonych zakażonych GT1 lub GT6 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, jak również na temat sposobu ukrycia kodu alokacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na obecność marskości wątroby oraz genotyp HCV. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla zarejestrowanego w tej populacji schematu SR24, który stosowano łącznie u 10 pacjentów, w tym u 4 osób zakażonych GT6 HCV, jeden pacjent miał wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**VALENCE** – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej (część randomizowana) oraz otwartej próby. Pierwotnie badanie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa SR12 względem PLC u pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV. W trakcie badania zmieniono zapisy protokołu. Przyjmowanie PLC

zostało zakończone, chorzy zakażeni GT2 HCV byli leczeni zgodnie z pierwotnym planem, tj. schematem SR12, z kolei chorzy z GT3 HCV otrzymali schemat dłuższy – 24-tygodniowy. W pracy nie podano informacji na temat metody przeprowadzania randomizacji oraz sposobu ukrycia kodu alokacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na historię uprzedniego leczenia przeciw HCV oraz obecność marskości wątroby. Terapię SR12 stosowało 73 pacjentów zakażonych GT2 HCV, z których 56% było uprzednio leczonych przeciwwirusowo, a 15% miało wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR24 otrzymywało 250 chorych zakażonych GT3 HCV, w tym 58% leczonych uprzednio przeciw HCV oraz 24% ze stwierdzoną marskością wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Pierwotnie badanie zostało ukierunkowane na wykazanie przewagi SR12 względem PLC, po zmianie zapisów protokołu i wycofaniu grupy PLC, nie testowano żadnej hipotezy. Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21), natomiast wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**Isakov 2016** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów SR16 i SR24 u pacjentów zakażonych GT1 lub 3 HCV nieleczonych uprzednio przeciw HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV oraz obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. W analizie uwzględniono wyłącznie 31 chorych zakażonych GT3 HCV otrzymujących schemat SR24, z których 16% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie przeprowadzono formalnego porównania statystycznego pomiędzy ocenianymi grupami (analiza opisowa). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Shah 2016** – wieloośrodkowe, randomizowane, badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SR24 względem SR16 u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 lub 3 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV oraz obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. W analizie uwzględniono wyłącznie 30 chorych zakażonych GT3 HCV otrzymujących schemat SR24, z których 23% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Nie podano informacji na temat hipotezy badawczej. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**ASTRAL-2** – randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii z zastosowaniem welpataswiru w skojarzeniu z SOF (VEL/SOF) z 12-tygodniową terapią SOF i RBV u pacjentów zakażonych 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. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 132 chorych zakażonych GT2 HCV otrzymujących schemat SR12, z których 15% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 14% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia VEL/SOF jest nie gorsza od schematu SR12, a w przypadku spełnienia tego założenia testowano przewagę VEL/SOF nad SR12. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**ASTRAL-3** – randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii VEL/SOF z SR24 u chorych zakażonych 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. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 275 chorych zakażonych GT3 HCV otrzymujących schemat SR24, z których 26% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 30% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia VEL/SOF jest nie gorsza od schematu SR24, a w przypadku potwierdzenia tego założenia testowano przewagę VEL/SOF nad SR24. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**FUSION** – randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SR12 i SR16 u osób zakażonych GT2 lub 3 HCV po nieskutecznej terapii IFN. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację ze względu na genotyp HCV oraz obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. Schemat SR12 stosowało 103 pacjentów, z których 35% było zakażonych GT2 HCV, również u 35% stwierdzono wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR16 przyjmowało 98 chorych, w tym 33% zakażonych GT2 HCV, a 33% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było ukierunkowane na wykazanie różnicy względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR24, wynoszącego 25%, wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, leczonej PegIFN $\alpha$ +RBV, oraz w celu wykazania różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR24. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**POSITRON** – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SR12 względem PLC u osób

zakażonych GT2 lub 3 HCV nietolerujących lub niekwalifikujących się do terapii IFN. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację ze względu na genotyp HCV oraz obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. Schemat SR12 stosowało 207 pacjentów, z których 53% było zakażonych GT2 HCV, a wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 35%. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi względem PLC. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**FISSION** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SR12 i PegIFN $\alpha$ +RBV (24 tyg.) u osób wcześniej nieleczonych zakażonych GT2 lub 3 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na genotyp HCV, obecność marskości wątroby oraz wyjściowy poziom RNA HCV. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie systemu centralnego. Schemat SR12 stosowało 256 pacjentów, z których 20% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia SR12 jest nie gorsza od PegIFN $\alpha$ +RBV (*non-inferiority*). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Ahn 2016 / Kao 2016** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV. Badanie opublikowano w postaci dwóch prac, w których osobno przedstawiono wyniki odnoszące się do populacji koreańskiej (Ahn 2016) oraz tajwańskiej (Kao 2016). Łącznie w obu pracach uwzględniono 216 pacjentów, z których 31% było uprzednio leczonych schematami opartymi na IFN, a u 12% stwierdzono wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

**Omata 2014** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i RBV u pacjentów zakażonych GT2 HCV. Terapię SR12 otrzymywało 153 pacjentów, z których 41% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a u 11% stwierdzono marskość wątroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 20).

Tabela 20.  
Charakterystyka pacjentów leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
<b>BOSON</b>	SPR12	197	GT2: 8 GT3: 92	50	67	52	6,3	38	bd	RCT	Non-inferiority/ superiority	patrz Tabela 21
	SR16	196	GT2: 8 GT3: 92	51	68	54	6,3	37	bd			
	SR24	199	GT2: 9 GT3: 92	49	65	53	6,2	37	bd			
<b>ELECTRON</b>	SPR12	11	GT2: 36 GT3: 64	46	82	0	6,5 <sup>c</sup>	0	0	RCT	brak	patrz Tabela 21
	SR12	10	GT2: 40 GT3: 60	47	80	0	6,7	0	0			
<b>LONESTAR 2</b>	SPR12	23	GT2: 100	58	61	100	6,4	61	0	nRCT	brak	NICE: 6/8
	SPR12	24	GT3: 100	54	75	100	6,0	50	0			
<b>PROTON</b>	SPR12	25	GT2: 60 GT3: 40	47	64	0	6,1	0	0	nRCT	bd	NICE: 7/8
<b>Rodriguez-Torres 2015</b>	SPR12	23	GT1a: 65 GT1b: 17 GT2: 4 GT3: 9 GT4: 4	47	78	0	6,6	0	100	nRCT	brak	NICE: 5/8
<b>NEUTRINO</b>	SPR12	327	GT1a: 69 GT1b: 20 GT4: 9 GT5: <1 GT6: 2	52	64	0	6,4	17	0	nRCT	superiority <sup>d</sup>	NICE: 7/8
<b>C-EDGE H2H</b>	SPR12	126	GT1a: 14 GT1b: 83 GT4: 4	48	49	28	bd	17	0	RCT	Non-inferiority/ superiority	patrz Tabela 21
<b>ATOMIC</b>	SPR24	125	GT1a: 68 GT1b: 19	50	58	0	6,3	0	0	RCT	superiority	patrz Tabela 21

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
			GT4: 9 GT6: 4									
<b>Ruane 2014</b>	SR24	29	GT4: 100	55	66	52	6,0	24	0	RCT	brak	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>Doss 2015</b>	SR24	51	GT4: 100	49	63	53	5,9	18	0	RCT	brak	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>PHOTON-1</b>	SR12	68	GT2: 38 GT3: 62	49	81	0	6,3	10	100	nRCT	brak	NICE: 7/8
	SR24	41	GT2: 59 GT3: 41	54	90	100	6,5	24	100			
<b>PHOTON-2</b>	SR12	19	GT2: 100	55 <sup>c</sup>	79	0	6,7	5	100	nRCT	brak	NICE: 7/8
	SR24	6	GT2: 100	55 <sup>c</sup>	100	100	6,4	33	100			
	SR24	57	GT3: 100	47 <sup>c</sup>	67	0	6,3	5	100			
	SR24	49	GT3: 100	49 <sup>c</sup>	78	100	6,3	47	100			
	SR24	31	GT4: 100	47 <sup>c</sup>	77	0	5,9	26	100			
<b>Lai 2016</b>	SR24	10	GT1b: 60 GT6: 40	45	40	0	6,4	10	0	RCT	brak	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>VALENCE</b>	SR12	73	GT2: 100	58	55	56	6,5	15	0	RCT/nRCT	Brak / superiority (vs PLC)	<u>RCT: patrz Tabela 21</u> <u>nRCT: NICE: 7/8</u>
	SR12	11	GT3: 100	46	55	82	6,2	18	0			
	SR24	250	GT3: 100	48	62	58	6,3	24	0			
<b>Isakov 2016</b>	SR24	31	GT3: 100	40	61	0	6,2	16	0	RCT	brak	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>Shah 2016</b>	SR24	30	GT3: 100	37	83	0	6,5	23	0	RCT	bd	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>ASTRAL-2</b>	SR12	132	GT2: 100	57	55	15	6,4	14	0	RCT	Non-inferiority / superiority	<i>patrz Tabela 21</i>
<b>ASTRAL-3</b>	SR24	275	GT3: 100	50	63	26	6,3	30	0	RCT	Non-inferiority / superiority	<i>patrz Tabela 21</i>

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
FUSION	SR12	103	GT1: 3 GT2: 35 GT3: 62	54	71	100	6,5	35	0	RCT	Superiority <sup>e</sup>	patrz Tabela 21
	SR16	98	GT1: 3 GT2: 33 GT3: 64	54	68	100	6,5	33	0			
POSITRON	SR12	207	GT2: 53 GT3: 47	52	57	8	6,3	35	0	RCT	superiority	patrz Tabela 21
FISSION	SR12	256	GT1a: 1 GT1b: <1 GT2: 27 GT3: 71	48	67	0	6,0	20	0	RCT	non-inferiority	patrz Tabela 21
Ahn 2016 / Kao 2016	SR12	87	GT2: 100	53	41	51	6,4	15	0	nRCT	brak	NICE: 7/8
	SR12	129	GT2: 100	55	45	19	6,0	10	0			
Omata 2014	SR12	153	GT2: 100	57	46	41	6,3	11	bd	nRCT	brak	NICE: 7/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 60%.

e) Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR24, wynoszącego 25% oraz w celu wykazania różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR24.

Tabela 21.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SOF+RBV lub SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV 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			
BOSON	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ELECTRON	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
C-EDGE H2H	NJ	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			
ATOMIC	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
Ruane 2014	N	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
Doss 2015	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
Lai 2016	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
VALENCE	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
Isakov 2016	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
Shah 2016	NJ	NJ	N	N	W	W	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
FUSION	N	N	N	N	NJ	NJ	N	N	N
POSITRON	N	N	N	N	NJ	NJ	N	N	N
FISSION	NJ	N	N	N	W	W	NJ	N	N

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

### 3.2.2.8. Badania w populacji po przeszczepieniu wątroby / nerki

Do analizy zakwalifikowano 8 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciw HCV stosowanych w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki, w tym 1 dla ocenianej technologii (MAGELLAN-2) oraz 7 dla technologii alternatywnych. Odnalezione prace obejmowały schematy:

- GP12 – 1 badanie (MAGELLAN-2), którego charakterystykę przedstawiono w Rozdz. 3.2.1;
- LSR12 – 2 badani (SOLAR-1 i SOLAR-2);
- LS12 – 2 badania (Colombo 2016 i Ueda 2017),
- LS24 – 1 badanie (Colombo 2016);
- 3DR24 – 1 badanie (CORAL-1);
- 3DR12 – 1 badanie (CORAL-2);
- R24 – 2 badania (Charlton 2015 i Ajlan 2016).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowane próby kliniczne (SOLAR-1 i -2, Colombo 2016), jak i eksperymentalne badania bez randomizacji (CORAL-1, Ueda 2017, Charlton 2015 i Ajlan 2016). We wszystkich populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**SOLAR-1 i SOLAR-2** – wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii LSR12 i LSR24 u osób z WZW C z zaawansowaną chorobą wątroby, w tym również u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Badania uwzględniały dwie kohorty pacjentów – z niewyrównaną marskością wątroby, u których nie przeprowadzono transplantacji narządu (kohorta A, nieuwzględniona w niniejszej analizie) oraz po przeszczepieniu wątroby, niezależnie od stopnia zaawansowania zwłóknienia narządu (kohorta B). Pacjenci z kohorty B zostali podzieleni na 5 grup, w zależności od stopnia zaawansowania choroby wątroby (brak marskości, CTP A, CTP B, CTP C, cholestatyczne włókniejące zapalenie wątroby). W każdej z grup przeprowadzono losowy przydział do terapii LSR12 lub LSR24. W obu badaniach kod randomizacji został wygenerowany komputerowo. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. W niniejszej analizie uwzględniono dwie grupy pacjentów z badania SOLAR-1 oraz dwie grupy z badania SOLAR-2, w których stosowano zarejestrowany schemat (SPR12) w populacji pacjentów bez marskości wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby (CTP A). Łącznie uwzględniono 55 pacjentów bez marskości wątroby z badania SOLAR-1 oraz 52 pacjentów z badania SOLAR-2, z których większość (75%) było uprzednio leczonych przeciw HCV. Uwzględniono również 26 i 34 chorych z wyrównaną marskością wątroby

odpowiednio z badania SOLAR-1 i -2, z których 88% było uprzednio leczonych przeciw HCV. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach był odsetek osób uzyskujących SVR12. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Colombo 2016** – wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii LS12 i LS24, u pacjentów po przeszczepieniu nerki zakażonych GT1 lub 4 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo, przeprowadzono stratyfikację ze względu na występowanie marskości wątroby, historię wcześniejszego leczenia WZW C oraz genotyp HCV. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. W grupie LS12 uwzględniono 57 pacjentów, z których 30% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 14% miało wyrównaną marskość wątroby. Podobnie w grupie stosującej LS24 było 57 chorych, w tym 32% uprzednio leczonych przeciw HCV oraz 16% z wyrównaną marskością wątroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Ueda 2017** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LS12 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1b HCV. W badaniu uczestniczyło 54 pacjentów, z których 70% było uprzednio leczonych przeciw HCV (w tym schematami zawierającymi DAA), u 4% stwierdzono marskość wątroby (zwłóknienie w stopniu F4). Nie podano informacji, który z ocenianych parametrów stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. W pracy nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 22).

**CORAL-1** – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r±DSV±RBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerek z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 lub GT4 HCV. Badanie obejmowało 6 kohort pacjentów:

- kohorta 1.: pacjenci po przeszczepieniu wątroby, bez marskości, zakażeni GT1 HCV, leczeni 3DR24 (N = 34);
- kohorta 2.: 1) pacjenci po przeszczepieniu wątroby, bez marskości, zakażeni GT1a/b HCV nieleczeni uprzednio lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię WZW C, leczeni 3DR24 (N = 27) oraz 2) zakażeni GT1b HCV, nieleczeni uprzednio przeciw HCV lub z nawrotem, leczeni 3D24 (populacja nieuwzględniona w analizie);
- kohorta 3.: pacjenci po przeszczepieniu wątroby, z marskością, zakażeni GT1a HCV leczeni 3DR24 (N = 4) lub GT1b HCV leczeni 3D±R12 (N = 2; populacja nieuwzględniona w analizie);
- kohorta 4.: pacjenci po przeszczepieniu wątroby, bez marskości, zakażeni GT1a leczeni 3DR12 lub GT1b leczeni 3D12 (kohorta nieuwzględniona w analizie)
- kohorta 5.: pacjenci po przeszczepieniu nerki, z marskością, zakażeni GT1a leczeni 3DR12 (N = 9) lub GT1b leczeni 3D12 (N = 3);



- kohorta 6.: pacjenci po przeszczepieniu wątroby, zakażeni GT4 HCV, bez marskości wątroby leczeni 2DR12 (N =4) lub z marskością wątroby leczeni 2DR24 (N =1).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie podano informacji na temat hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 22).

**Charlton 2015** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SR24 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV. Populacja pacjentów obejmowała zarówno chorych z pierwotnym, jak i powtórny przeszczepem wątroby oraz po przeszczepieniu dwóch narządów (wątroby i nerki). Łącznie w badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (w tym 7 zakażonych GT3 lub 4 HCV), z których 88% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 40% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie oceniano żadnej hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 22).

**Ajlan 2016** – jednoośrodkowe, jednoramienne, badanie otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SPR12 oraz SR24 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV. Łącznie w badaniu uczestniczyło 36 pacjentów leczonych uprzednio przeciw HCV (schematami zawierającymi SOF+RBV±PegIFN), z których 25 stosowało terapię SPR12, a 11 SR24. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów leczonych schematem SR24. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie podano informacji na temat hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 5 pkt w skali zaproponowanej przez NICE (Tabela 22).

Tabela 22.  
Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
MAGELLAN-2	GP12	100	GT1: 57 GT2: 13 GT3: 24 GT4: 4 GT6: 2	60	75	34	6,5 <sup>c</sup>	0	0	nRCT	<i>Non-inferiority<sup>d</sup></i>	NICE: 6/8
SOLAR-1	LSR12	55	GT1a: 73 GT1b: 25 GT4: 2	59 <sup>c</sup>	82	71	6,5	0	0	RCT	bd	patrz Tabela 23
	LSR12	26	GT1a: 65 GT1b: 35	60	73	85	6,2	100	0			
SOLAR-2	LSR12	52	GT1a: 52 GT1b: 35 GT4: 13	58	79	79	6,4	0	0	RCT	brak	patrz Tabela 23
	LSR12	34	GT1a: 41 GT1b: 47 GT4: 12	58	82	91	6,3	100	0			
Colombo 2016	LS12	57	GT1a: 12 GT1b: 74 GT1 nieznan: 4 GT4: 11	53 <sup>c</sup>	58	30	6,4 <sup>c</sup>	14	0	RCT	brak	patrz Tabela 23
	LS24	57	GT1a: 18 GT1b: 75 GT4: 7	53 <sup>c</sup>	58	32	6,2 <sup>c</sup>	16	0			
Ueda 2017	LS12	54	GT1b: 100	64 <sup>c</sup>	46	70	6,5 <sup>c</sup>	4	bd	nRCT	brak	NICE: 6/8
CORAL-1	3DR24	34	GT1a: 85 GT1b: 15	59,6	79	71	6,6	0	0	nRCT	bd	NICE: 6/8
	3DR24	27	GT1a: 78 GT1b: 22	58	85	44	6,7	0	0			
	3DR24	6	GT1a: 67	bd	67	50	bd	100	0			

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Mężczyźni [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	Koinfekcja HIV [% pts]	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
			GT1b: 33									
	3DR12	12	GT1a: 75 GT1b: 25	bd	75	17	bd	0	0			
	2DR12/24	3	GT4: 100	bd	100	100	bd	bd	0			
<b>Charlton 2015</b>	SR24	40	GT1a: 55 GT1b: 28 GT3: 15 GT4: 3	59 <sup>c</sup>	78	88	6,7 <sup>c</sup>	40	0	nRCT	brak	NICE: 7/8
<b>Ajlan 2016</b>	SPR12/ SR24 <sup>e</sup>	36	GT4: 100	56	67	100	bd <sup>f</sup>	3	0	nRCT	bd	NICE: 5/8

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Dla porównania 12 tygodniowej terapii GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 94%.

e) Do analizy włączono wyłącznie pacjentów przyjmujących SR24, charakterystykę w publikacji przedstawiono dla populacji łącznej.

f) 8 011 643 (2 030 1887,4) IU/ml.

**Tabela 23.**

**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby 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			
<b>SOLAR-1</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ
<b>SOLAR-2</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ
<b>Colombo 2016</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N

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

### 3.2.2.9. Badania w populacji z CKD

Do analizy zakwalifikowano 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciw HCV stosowanych w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek (stadium 4/5), w tym poddawanych hemodializoterapii. Odnalezione prace obejmowały schematy:

- GP12 – 1 badanie (EXPEDITION-4);
- GE12 – 1 badanie (C-SURFER);
- 3D12 – 1 badanie (RUBY-I);
- 3DR12 – 1 badanie (RUBY-I);
- 3DR24 – 1 badanie (RUBY-I);
- DA24 – 2 badania (Toyoda 2016, Kawakami 2016).

Odnalezione prace stanowiły zarówno randomizowaną próbę kliniczną (C-SURFER) oraz eksperymentalne badania bez randomizacji (EXPEDITION-4, RUBY-I, Toyoda 2016, Kawakami 2016). We wszystkich populację stanowili dorośli pacjenci z WZW C, przy czym w badaniu dla ocenianej interwencji populację pacjentów stanowili chorzy zainfekowani GT1–6 HCV, z kolei w badaniach dla technologii opcjonalnych wyłącznie chorzy z GT1 HCV. W trzech pracach (EXPEDITION-4, C-SURFER i RUBY-I) uwzględniono chorych z zaawansowaną CKD w stopniu 4. (eGFR 15–30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub 5 (eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> lub hemodializoterapia). Z kolei w badaniach Toyoda 2016 i Kawakami 2016 uczestniczyli wyłącznie chorzy poddawani hemodializoterapii.

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oszacowano za pomocą narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne oceniono pod względem jakościowym przy użyciu skali NICE. Szczegółowe charakterystyki badań oraz wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie (A.3.2). Opisową charakterystykę każdego badania przedstawiono poniżej.

**C-SURFER** – randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GE12 względem PLC u pacjentów zakażonych GT1 HCV z przewlekłą chorobą nerek stopnia 4. lub 5., w tym hemodializowanych. Losowy przydział do grup GE12 i PLC przeprowadzono za pomocą randomizacji komputerowej (metoda blokowa), ze stratyfikacją ze względu na stosowanie dializoterapii oraz obecność marskości wątroby, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane. Grupa PLC została wprowadzona w badaniu w celu oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, po okresie 4 tygodni od zakończenia terapii chorzy przypisani do grupy PLC otrzymywali dalsze leczenie schematem GE12. Łącznie w obu grupach uczestniczyło 224 pacjentów, z których 20% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 6% miało wyrównaną marskość wątroby. Większość chorych (82%) miało schyłkową chorobę nerek (stadium 5.), w tym 77% było poddawanych hemodializoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało ukierunkowane na wykazanie przewagi względem

predefiniowanej wartości SVR12, wynoszącej 45%, wyznaczonej w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

**RUBY-I** – wielośrodkowe, nierandomizowane badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r+DSV±RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV z CKD stopnia 4–5. Badanie składało się z dwóch kohort:

- kohorta 1: uwzględniała 20 pacjentów bez marskości wątroby, nieleczonych uprzednio przeciw HCV, zakażonych GT1a (leczonych 3DR12) lub GT1b (leczonych 3D12);
- kohorta 2: uwzględniała pacjentów:
  - bez marskości wątroby, zakażonych GT1a HCV leczonych 3DR12 (N = 28),
  - z marskością wątroby, zakażonych GT1a HCV leczonych 3DR24 (N =9),
  - z / bez marskości wątroby, zakażonych GT1b HCV leczonych 3D12 (N = 11).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Wiarygodność badania oceniono na 6 w skali NICE (Tabela 24).

**Toyoda 2016** – wielośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów hemodializowanych oraz z prawidłową funkcją nerek, zakażonych HCV GT1b. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. W badaniu uczestniczyło 28 pacjentów poddawanych hemodializoterapii oraz 56 chorych z prawidłową funkcją nerek, stanowiących grupę kontrolną. Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 39% pacjentów. Wiarygodność badania oceniono na 6 w skali NICE (Tabela 24).

**Kawakami 2016** – wielośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie badanie pilotażowe oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i profil farmakokinetyczny 24-tygodniowej terapii DCV+ASV u pacjentów hemodializowanych oraz z prawidłową funkcją nerek, zakażonych HCV GT1b. W ramach badania nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej. W badaniu uczestniczyło 18 pacjentów poddawanych hemodializoterapii oraz 54 chorych z prawidłową funkcją nerek (grupa kontrolna). Wyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 17% pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek pacjentów uzyskujących SVR12. Wiarygodność badania oceniono na 6 punktów w skali NICE (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z CKD**

Badanie	Schemat leczenia <sup>a</sup>	N	Rozkład genotypów [% pts]	Wiek [średnia]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Wyjściowa wiremia <sup>b</sup> [mediana]	Marskość [% pts]	CKD [% pts]			Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
								St. 4	St. 5	HD			
EXPEDITION-4	GP12	104	GT1: 52 GT2: 16 GT3: 11 GT4: 19 GT5: 1 GT6: 1	57 <sup>c</sup>	42	5,9 <sup>c</sup>	19	12	88	82	nRCT	bd	NICE: 6/8
	GE12	111	GT1a: 48 GT1b: 52	56,5	18	5,9	6	16	84	78	RCT	superiority <sup>d</sup>	Patrz Tabela 25
C-SURFER	PLC→GE12	113	GT1a: 52 GT1b: 47 GT1 inny: 1	55,2	22	6,0	6	20	81	77			
RUBY-I	3D12/ 3DR12	20	GT1a: 65 GT1b: 35	60 <sup>c</sup>	0	6,6	0	30	70	70	nRCT	bd	NICE: 6/8
	3D12	11	GT1b: 100	58	27	5,8	55	18	82	73			
	3DR12	28	GT1a: 100	59	14	6,2	0	14	86	64			
	3DR24	9	GT1a: 100	56	33	6,0	100	22	78	78			
Toyoda 2016	DA24	28	GT1b: 100	65,5	bd	5,9	39	0	100	100	nRCT	bd	NICE: 6/8
Kawakami 2016	DA24	18	GT1b: 100	68 <sup>c</sup>	bd	6,0 <sup>c</sup>	17	bd	bd	100	nRCT	brak	NICE: 6/8

HD – hemodializoterapia

a) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) Wyrażona w postaci log<sub>10</sub> IU/ml.

c) Mediana.

d) Względem predefiniowanej wartości SVR12, wynoszącej 45%, wyznaczonej w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

Tabela 25.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z CKD 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			
C-SURFER	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N

## 4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI GLE/PIB

### 4.1. Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV leczonych GLE/PIB prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 97% do 99% w przypadku krótszej 8-tygodniowej terapii, stosowanej u chorych bez marskości wątroby, oraz 99% do 100% w przypadku schematu 12-tygodniowego, dedykowanego pacjentom z marskością wątroby. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w przypadku obu schematów terapeutycznych wyniosło 99% (Tabela 26).

W grupie leczonych GP8 u żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby po zakończeniu leczenia, raportowano natomiast jeden przypadek niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii. W grupie leczonych GP12, u jednego pacjenta odnotowano nawrót choroby, który nastąpił 8 tygodni po zakończeniu terapii (Tabela 26).

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, spośród 137 pacjentów bez marskości wątroby zakażonych GT1–4, 6 HCV leczonych schematem GP8, 99% uzyskało SVR12, z kolei spośród 16 pacjentów z marskością wątroby zakażonych GT1–4 HCV leczonych schematem GP12, SVR12 uzyskało 14 chorych (88%). W publikacji nie przedstawiono wyników z podziałem na poszczególne genotypy HCV, wiadomo jednak, że u żadnego pacjenta zakażonego GT1 HCV nie obserwowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii ani nawrotu zakażenia po zakończonej terapii.

**Tabela 26.**  
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT1 HCV

Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
<b>SVR12</b>				
<b>GP8</b>	<b>NC</b>	SURVEYOR-1	33/34 (97)	<b>509/514 (99)</b>
		ENDURANCE-1	348/351 (99)	
		CERTAIN-1	128/129 (99)	
<b>GP12</b>	<b>CC</b>	EXPEDITION-1	89/90 (99)	<b>137/138 (99)</b>
		EXPEDITION-2	10/10 (100)	
		CERTAIN-1	38/38 (100)	
<b>Nawrót choroby</b>				
<b>GP8</b>	<b>NC</b>	SURVEYOR-1	0/34 (0)	<b>0/598 (0)</b>
		ENDURANCE-1	0/351 (0)	
		CERTAIN-1	0/129 (0)	
		EXPEDITION-2	0/84 (0)	



Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
GP12	CC	EXPEDITION-1	1/90 (1)	1/138 (1)
		EXPEDITION-2	0/10 (0)	
		CERTAIN-1	0/38 (0)	
<b>Niepowodzenie w trakcie terapii</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-1	0/34 (0)	1/598 (<1)
		ENDURANCE-1	1/351 (<1)	
		CERTAIN-1	0/129 (0)	
		EXPEDITION-2	0/84 (0)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	0/90 (0)	0/138 (0)
		EXPEDITION-2	0/10 (0)	
		CERTAIN-1	0/38 (0)	

## 4.2. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV, leczonych zarówno schematem GP8, jak i GP12, w zależności od obecności marskości wątroby, wynosiło 98%. Odnotowano 2 przypadki nawrotu choroby po zakończonym leczeniu schematem GP8, co stanowiło ogółem 1% pacjentów poddanych tej terapii. W przypadku terapii GP12 u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu choroby. Nie raportowano żadnych przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii, zarówno u pacjentów leczonych schematem GP8, jak i GP12.

W badaniu EXPEDITION-2, u żadnego z 12 pacjentów zakażonych GT2 HCV leczonych schematem GP8 nie raportowano niepowodzenia w trakcie terapii ani nawrotu wirusologicznego po zakończonym leczeniu. Brak jest natomiast informacji na temat odsetka chorych, którzy uzyskali SVR12.

**Tabela 27.**  
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT2 HCV

Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
<b>SVR12</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	53/54 (98)	283/289 (98)
		SURVEYOR-2 (cz. 4) <sup>a</sup>	142/145 (98)	
		CERTAIN-2	88/90 (98)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	31/31 (100)	49/50 (98)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	18/18 (100)	
<b>Nawrót choroby</b>				

Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
GP8	NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/54 (0)	2/301 (1)
		SURVEYOR-2 (cz. 4) <sup>a</sup>	2/145 (1)	
		CERTAIN-2	0/90 (0)	
		EXPEDITION-2	0/12 (0)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	0/31 (0)	0/50 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	0/18 (0)	
<b>Niepowodzenie w trakcie terapii</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/54 (0)	0/301 (0)
		SURVEYOR-2 (cz. 4) <sup>a</sup>	0/145 (0)	
		CERTAIN-2	0/90 (0)	
		EXPEDITION-2	0/12 (0)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	0/31 (0)	0/50 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	0/18 (0)	

a) Do badania włączani byli pacjenci leczeni wcześniej IFN, PegIFN±RBV, lub SOF+RBV±PegIFN. Istnieje zatem możliwość, że włączono pacjentów z GT2 leczonych wcześniej schematem SPR, który nie jest zarejestrowany w tej populacji, aczkolwiek pacjenci leczeni wcześniej schematami opartymi na SOF stanowili zaledwie 3% całej populacji badania.

### 4.3. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV leczonych schematami opartymi na GLE/PIB prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło od 94% do 97%, w zależności od zastosowanego schematu, obecności marskości wątroby oraz historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Terapia schematem GP8 u pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, skutkowała uzyskaniem SVR12 u 97% chorych. Taki sam odsetek SVR12 uzyskano w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z wyrównaną marskością wątroby, stosujących schemat GP12. Z kolei wśród pacjentów wcześniej leczonych, stosujących schemat GP16, prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 96% i 94%, odpowiednio w grupach bez marskości i z wyrównaną marskością wątroby (Tabela 28).

U żadnego z pacjentów leczonych schematem GP8 nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii ani nawrót choroby po zakończonym leczeniu. Również u żadnego z pacjentów stosujących GP12 nie odnotowano nawrotu choroby, natomiast u 1 pacjenta (1%) wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii. Z kolei w grupie stosującej schemat GP16 raportowano 1 przypadek nawrotu choroby u pacjentów bez marskości (5%) oraz 2 przypadki w grupie pacjentów z marskością wątroby (4%). Dodatkowo wśród leczonych tym schematem odnotowano 1 przypadek niepowodzenia wirusologicznego (1%; pacjent z marskością wątroby; Tabela 28).

Dodatkowo 22 pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby było leczonych schematem GP8 w ramach badania EXPEDITION-2. W pracy nie podano informacji na temat odsetka osób, które uzyskały SVR12, wiadomo natomiast, że u żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie w trakcie terapii ani nawrót choroby po zakończonym leczeniu (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT3 HCV**

Schemat	Populacja	Akronim	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
<b>SVR12</b>				
GP8	TN, NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	28/29 (97)	<b>28/29 (97)</b>
		SURVEYOR-2 (cz. 2)	24/24 (100)	
GP12	TN, CC	SURVEYOR-2 (cz. 3)	39/40 (98)	<b>66/68 (97)</b>
		EXPEDITION-2	3/4 (75)	
GP16	TE, NC	SURVEYOR-2 (cz. 3)	21/22 (96)	<b>21/22 (96)</b>
	TE, CC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	3/4 (75)	
		SURVEYOR-2 (cz. 3)	45/47 (96)	
<b>Nawrót choroby</b>				
GP8	TN, NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/29 (0)	<b>0/51 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/22 (0)	
GP12	TN, CC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/24 (0)	<b>0/68 (0)</b>
		SURVEYOR-2 (cz. 3)	0/40 (0)	
		EXPEDITION-2	0/4 (0)	
GP16	TE, NC	SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/22 (5)	<b>1/22 (5)</b>
	TE, CC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	1/4 (25)	
		SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/47 (2)	
<b>Niepowodzenie w trakcie terapii</b>				
GP8	TN, NC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/29 (0)	<b>0/51 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/22 (0)	
GP12	TN, CC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/24 (0)	<b>1/68 (1)</b>
		SURVEYOR-2 (cz. 3)	0/40 (0)	
		EXPEDITION-2	1/4 (25)	
GP16	TE, NC	SURVEYOR-2 (cz. 3)	0/22 (0)	<b>0/22 (0)</b>
	TE, CC	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/4 (0)	
		SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/47 (2)	

#### 4.4. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV

Wśród pacjentów zakażonych GT4 HCV bez marskości wątroby, leczonych schematem GP8, prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 93%. U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby ani niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia. Z kolei zastosowanie terapii GP12 u chorych z marskością wątroby przyczyniło się do uzyskania SVR12 u wszystkich pacjentów (Tabela 29).

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 16 pacjentów z GT4 HCV leczonych było za pomocą schematu GP8. W publikacji nie przedstawiono wyniku SVR12 dla poszczególnych genotypów, wiadomo jednak, że u żadnego pacjenta zakażonego GT4 HCV nie odnotowano niepowodzenia w trakcie terapii ani nawrotu choroby (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT4 HCV

Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
<b>SVR12</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-2	43/46 (93)	<b>43/46 (93)</b>
GP12	CC	EXPEDITION-1	16/16 (100)	<b>17/17 (100)</b>
		EXPEDITION-2	1/1 (100)	
<b>Nawrót choroby</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-2	0/46 (0)	<b>0/62 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/16 (0)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	0/16 (0)	<b>0/17 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
<b>Niepowodzenie w trakcie terapii</b>				
GP8	NC	SURVEYOR-2	0/46 (0)	<b>0/62 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/16 (0)	
GP12	CC	EXPEDITION-1	0/16 (0)	<b>0/17 (0)</b>
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	

#### 4.5. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i GT6 HCV

Terapia z wykorzystaniem GP8 prowadziła do uzyskania SVR12 u 2/2 (100%) pacjentów zakażonych GT5 HCV i u 9/10 (90%) pacjentów z GT6 HCV. Z kolei w grupie pacjentów stosujących GP12 wszyscy leczeni pacjenci uzyskali SVR12, zarówno zakażeni GT5 HCV, jak i GT6 HCV. W żadnym z przypadków nie odnotowano nawrotu choroby ani niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii (Tabela 30).

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 3 pacjentów zakażonych GT6 HCV było leczonych schematem GP8. W publikacji nie podano informacji na temat odsetka pacjentów uzyskujących SVR12, wiadomo natomiast, że u żadnego chorego zakażonego GT6 HCV nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii ani nawrotu choroby (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT5 i GT6 HCV

Schemat	GT	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
				Jednostkowy	Łączny
<b>SVR12</b>					
GP8	5	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	2/2 (100)	2/2 (100)
	6	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	9/10 (90)	9/10 (90)
GP12	5	CC	EXPEDITION-1	2/2 (100)	2/2 (100)
	6	CC	EXPEDITION-1	7/7 (100)	7/7 (100)
<b>Nawrót choroby</b>					
GP8	5	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/2 (0)	0/13 (0)
	6	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/10 (0)	
			EXPEDITION-2	0/3 (0)	
GP12	5	CC	EXPEDITION-1	0/2 (0)	0/2 (0)
	6	CC	EXPEDITION-1	0/7 (0)	0/7 (0)
<b>Niepowodzenie w trakcie terapii</b>					
GP8	5	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/2 (0)	0/13 (0)
	6	NC	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/10 (0)	
			EXPEDITION-2	0/3 (0)	
GP12	5	CC	EXPEDITION-1	0/2 (0)	0/2 (0)
	6	CC	EXPEDITION-1	0/7 (0)	0/7 (0)

#### 4.6. Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych

Skuteczność terapii GP12 u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV z zaawansowaną chorobą nerek (stadium 4 lub 5) w tym hemodializowanych, oceniano w badaniu EXPEDITION-4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów leczonych GP12 wyniosło 98%. U żadnego z leczonych pacjentów w tej populacji nie stwierdzono nawrotu choroby ani niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GP12 u pacjentów z CKD/hemodializowanych**

Schemat	Akronim badania	Parametr	Wynik [n/N (%)]
<b>GT1–6</b>			
<b>GP12</b>	EXPEDITION-4	SVR12	<b>102/104 (98)</b>
		Nawrót choroby	<b>0/104 (0)</b>
		Niepowodzenie w trakcie leczenia	<b>0/104 (0)</b>

#### 4.7. Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby leczonych schematem GP12 oceniane było w badaniu MAGELLAN-2, w którym SVR12 uzyskało 98% pacjentów zakażonych GT1–4, 6 HCV bez marskości wątroby. U jednego pacjenta zakażonego GT3 HCV stwierdzono nawrót choroby po zakończeniu terapii (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GP12 u pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby**

Schemat	Akronim badania	Parametr	Wynik [n/N (%)]
<b>GT1–4, 6</b>			
<b>GP12</b>	MAGELLAN-2	SVR12	<b>98/100 (98)</b>
		Nawrót choroby	<b>1/100 (1)<sup>a</sup></b>
		Niepowodzenie w trakcie leczenia	<b>0/100 (0)</b>

a) Nawrót wystąpił u pacjenta z GT3.

## 5. WYNIKI PORÓWNIANIA GLE/PIB WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB względem aktywnego komparatora możliwe było jedynie dla schematu GP8, dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem SR12 (CERTAIN-2). Badanie obejmowało wyłącznie populację pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby. Względną ocenę efektywności klinicznej w pozostałych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie bez dostosowania, w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR12 w zależności od rodzaju zastosowanej terapii oraz genotypu wirusa.

### 5.1. Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV zidentyfikowano 5 badań klinicznych dla ocenianej technologii medycznej. Dla analizowanych technologii opcjonalnych uwzględniono 11 prac oceniających skuteczność terapii opartej na OBV/PTV/r+DSV (schematy 3D8, 3D12, 3DR12, 3DR24), 10 badań dla schematów opartych na LDV/SOF (LS8, LS12, LS24, LSR12), 6 badań dotyczących terapii GZR/EBR (schematy GE12 i GER16) i 7 badań dla 24-tygodniowej terapii DCV+ASV.

Schematy oparte na GLE/PIB w populacji zakażonej GT1 HCV charakteryzowały się wysoką skutecznością – odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wyniósł 99% zarówno w przypadku terapii 8-tygodniowej, stosowanej u pacjentów bez marskości, jak i 12-tygodniowej, którą leczyli pacjenci z wyrównaną marskością wątroby. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji ogólnej pacjentów stosujących interwencje opcjonalne wahało się w granicach od 87% do 99%. W przypadku terapii opartych na połączeniu OBV/PTV/r+DSV, SVR12 uzyskało 94–99% pacjentów, w tym 98–99% pacjentów bez marskości wątroby oraz 94–100% chorych z wyrównaną marskością wątroby. Skuteczność terapii opartych na schemacie LDV/SOF wahała się w zakresie od 94% do 97% (94–98% u pacjentów bez marskości wątroby oraz 92–95% wśród chorych z marskością wątroby). Stosowanie schematów opartych na GZR/EBR skutkowało uzyskaniem SVR12 u 96–98% pacjentów (w tym u 96% chorych bez marskości leczonych i u 96% pacjentów z marskością wątroby leczonych GE12 oraz u 98% badanych leczonych schematem GE16). Numerycznie najniższą skuteczność w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV wykazywał schemat DA24, który przyczynił się do uzyskania SVR12 u 87% pacjentów (Tabela 33, Wykres 1, Wykres 2).

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

**Tabela 33.**  
**Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV**

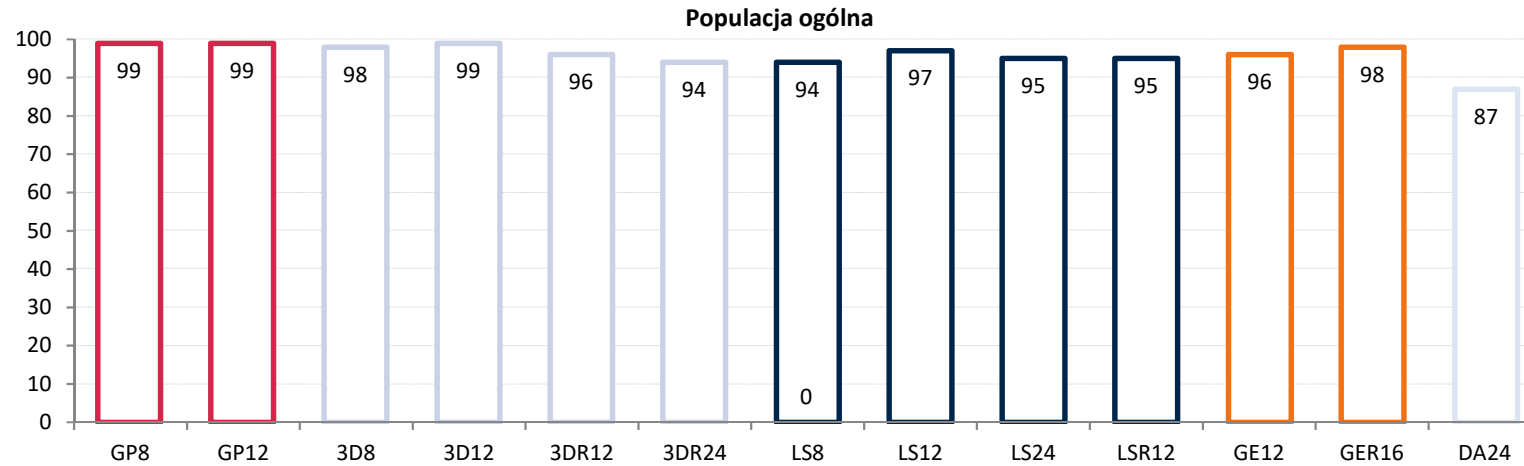
Schemat	SVR 12 [n/N (%)]					
	Ogółem		NC		CC	
	N badań	Wynik	N badań	Wynik	N badań	Wynik
<b>GP8</b>	3	509/514 (99)	3	509/514 (99)	x	x
<b>GP12</b>	3	137/138 (99)	x	x	3	137/138 (99)
<b>3D8<sup>a</sup></b>	1	160/163 (98)	1	160/163 (98)	x	x
<b>3D12</b>	4	439/443 (99)	3	379/383 (99)	1	60/60 (100)
<b>3DR12</b>	6	665/692 (96)	6	665/692 (96)	x	x
<b>3DR24</b>	1	114/121 (94)	x	x	1	114/121 (94)
<b>LS8<sup>a</sup></b>	2	221/235 (94)	2	221/235 (94)	x	x
<b>LS12</b>	10	1100/1136 (97)	8	651/666 (98)	6	71/77 (92)
<b>LS24<sup>a</sup></b>	2	39/41 (95)	x	x	2	39/41 (95)
<b>LSR12</b>	4	60/63 (95)	x	x	4	60/63 (95)
<b>GE12</b>	6	1147/1197 (96)	2	406/424 (96)	2	75/78 (96)
<b>GER16</b>	1	94/96 (98)	x	x	x	x
<b>DA24</b>	7	1173/1351 (87)	5 <sup>b</sup>	779/909 (86)	5 <sup>b</sup>	258/300 (86)

a) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych.

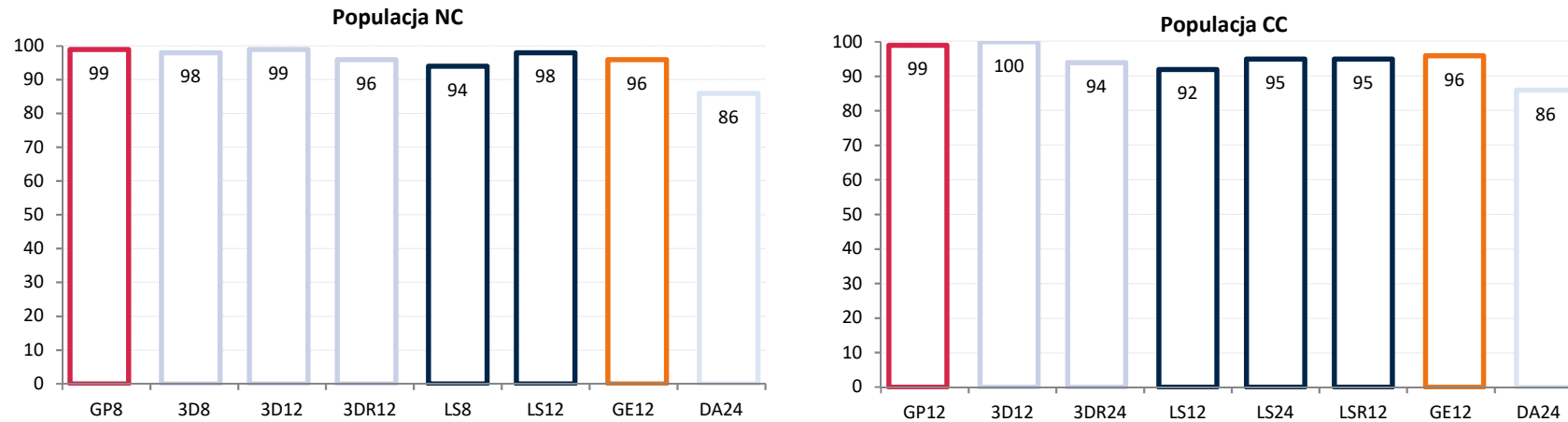
b) W jednym z badań (Kumada 2014) wyniki raportowane były jako SVR24.



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



**Wykres 2.**  
**Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby**



## 5.2. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

### Porównanie bezpośrednie GP8 vs SR12

Zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio skuteczność schematu GP8 z terapią SR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby. Zastosowanie terapii GP8 w porównaniu z SR12 przyczyniło się do uzyskania SVR12 u numerycznie większego odsetka pacjentów (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej (Tabela 34). W badaniu wykazano, że terapia GP8 jest nie gorsza od SR12 (różnica podana przez autorów badania wynosiła 4,3% CI<sub>95%</sub> [-3,5%; 12,1%]).

**Tabela 34.**  
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu GP8 z terapią SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI] <sup>a,b</sup>	RD [95% CI] <sup>a</sup>
		GP8	SR12		
CERTAIN-2	NC, TN/TE	88/90 (98)	43/46 (94)	1,05 [0,96; 1,14]	0,04 [-0,03; 0,12]

a) Obliczenia własne;

b) Różnica podana przez autorów badania: 4,3% CI<sub>95%</sub> [-3,5%; 12,1%].

### Porównanie pośrednie

W populacji pacjentów z GT2 przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie, w ramach którego zidentyfikowano 5 badań dla ocenianej interwencji (schematy GP8 i GP12) oraz 11 badań dla schematu SR12 i po 3 badania dla schematów SR16 i SR24.

Oceniana interwencja charakteryzowała się wysoką skutecznością, prowadząc do uzyskania SVR12 u 98% pacjentów zarówno w populacji bez marskości (schemat GP8), jak i w populacji z marskością wątroby (schemat GP12; Tabela 35, Wykres 3, Wykres 4).

Technologie alternatywne, oparte na SOF i RBV, prowadziły do uzyskania SVR12 u 91–95% chorych w populacji ogólnej, w zależności od czasu trwania terapii, w tym u 88–100% w przypadku pacjentów bez marskości oraz 83–100% u chorych w wyrównaną marskością wątroby (Tabela 35, Wykres 3, Wykres 4).

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

**Tabela 35.**  
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV

Schemat	SVR 12 [n/N (%)]					
	Ogółem		NC		CC	
	N badań	Wynik	N badań	Wynik	N badań	Wynik
GP8 <sup>a</sup>	2	283/289 (98)	2	283/289 (98)	x	x

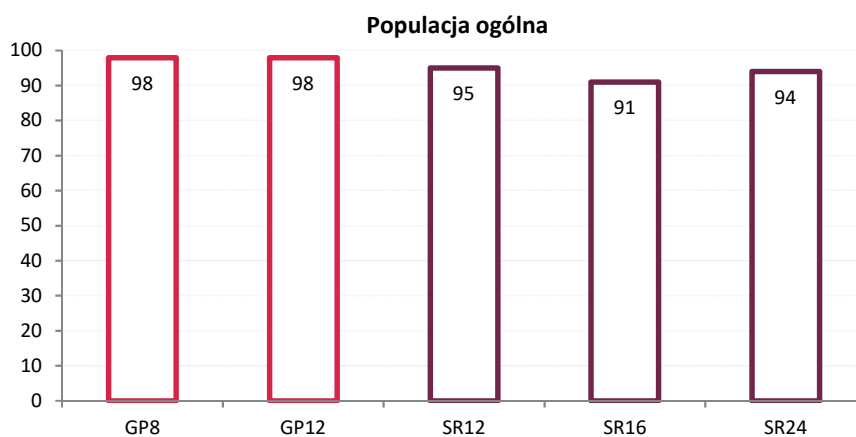
Schemat	SVR 12 [n/N (%)]					
	Ogółem		NC		CC	
	N badań	Wynik	N badań	Wynik	N badań	Wynik
GP12	3	49/50 (98)	x	x	3	49/50 (98)
SR12	11	839/884 (95)	11	735/770 (95)	9	103/113 (91)
SR16 <sup>b</sup>	3	43/47 (91)	2	23/23 (100)	3	20/24 (83)
SR24 <sup>b</sup>	3	44/47 (94)	2	21/24 (88)	3	23/23 (100)

a) W jednym z badań (SURVEYOR-2) część pacjentów mogła być wcześniej leczona niezarejestrowanym w tej populacji schematem (dopuszczano wcześniejsze leczenie terapią SPR).

b) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej leczonych.

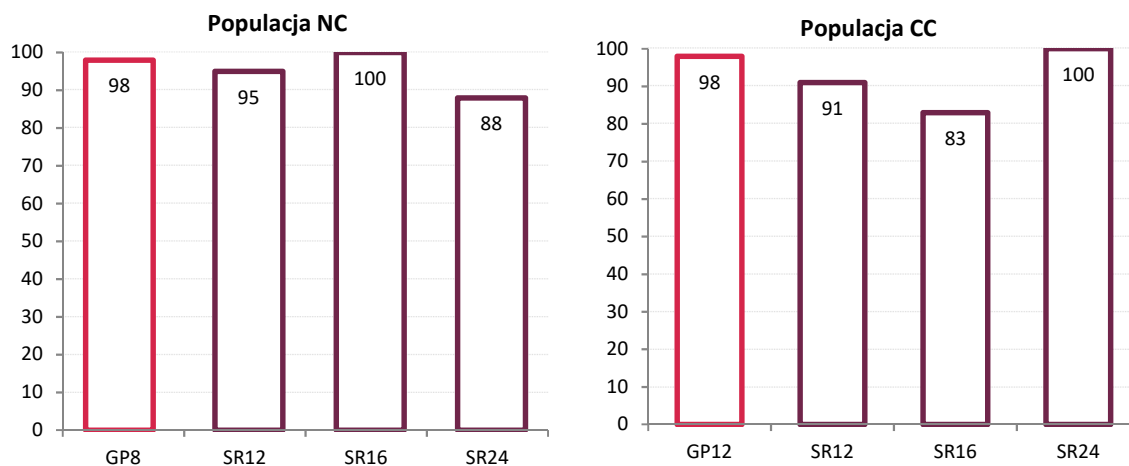
### Wykres 3.

Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



### Wykres 4.

Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby



### 5.3. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV odnaleziono 2 badania oceniające skuteczność schematów opartych na GLE/PIB (GP8, GP12 i GP16) oraz łącznie 12 badań dotyczących interwencji alternatywnych, w tym 2 badania dla schematu DS12, 4 prace dla schematu SPR12 oraz 7 badań dla terapii SR24.

Schematy oparte na GLE/PIB charakteryzowały się wysoką skutecznością w populacji zakażonej GT3 HCV, prowadząc do uzyskania SVR12 u 95–97% pacjentów (Tabela 36; Wykres 5; Wykres 6, Wykres 7).

Schemat GP8 stosowany u pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby prowadził do uzyskania SVR12 u 97% chorych. Skuteczność technologii opcjonalnych, w tej populacji chorych, wynosiła 98% w przypadku terapii DS12, 96% w przypadku terapii SPR12 oraz 92% dla terapii SR24 (Tabela 36, Wykres 6).

U pacjentów wcześniej nieleczonych z wyrównaną marskością wątroby terapia schematem GP12 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u 97% chorych. Z kolei skuteczność technologii opcjonalnych w tej populacji chorych była niższa i wynosiła 91% w przypadku schematu SPR12 oraz 79% w przypadku SR24 (Tabela 36, Wykres 6).

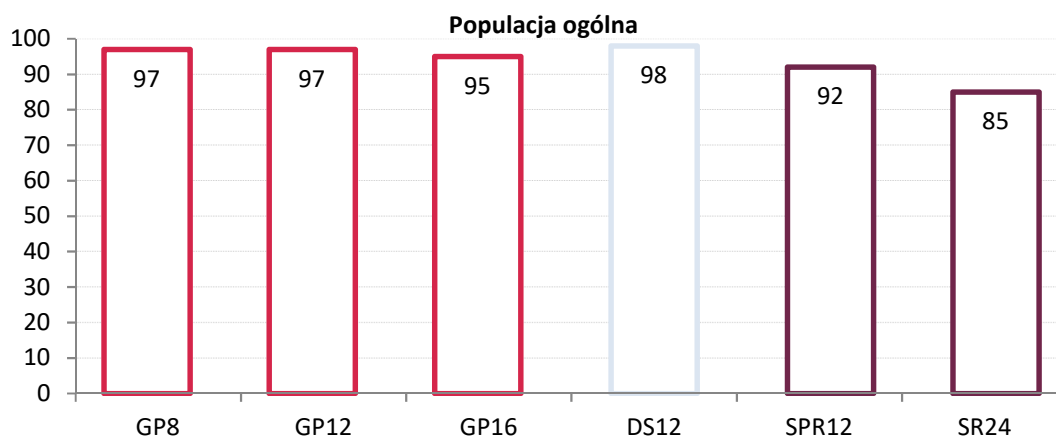
W populacji po niepowodzeniu uprzedniej terapii przeciwwirusowej schemat GP16, stosowany u osób bez marskości wątroby, przyczynił się do uzyskania SVR12 u 96% pacjentów, podczas gdy prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla technologii opcjonalnych wynosiło 92% w przypadku schematu SPR12 oraz 85% w przypadku SR24. Z kolei w populacji z wyrównaną marskością wątroby terapia GP16 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u 94% chorych, podczas gdy schematy SPR12 jedynie u 85%, a SR24 u 68% pacjentów (Tabela 36, Wykres 7).

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

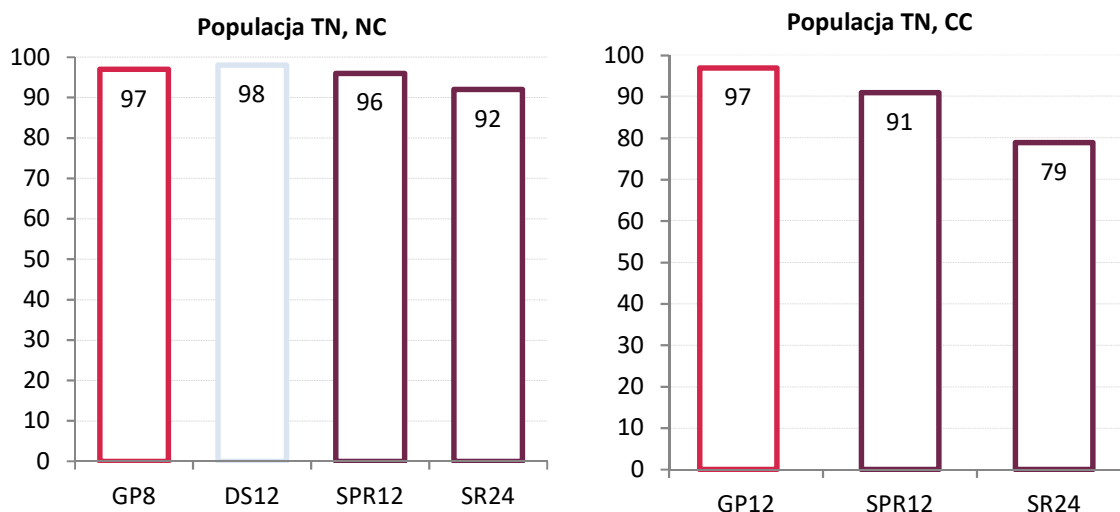
**Tabela 36.**  
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV

Schemat	SVR12 [n/N (%)]									
	Ogółem		TN, NC		TN, CC		TE, NC		TE, CC	
	N b.	Wynik	N b.	Wynik	N b.	Wynik	N b.	Wynik	N b.	Wynik
<b>GP8</b>	1	28/29 (97)	1	28/29 (97)	x	x	x	x	x	x
<b>GP12</b>	2	66/68 (97)	x	x	2	66/68 (97)	x	x	x	x
<b>GP16</b>	1	69/73 (95)	x	x	x	x	1	21/22 (96)	1	48/51 (94)
<b>DS12</b>	2	79/81 (98)	2	79/81 (98)	x	x	x	x	x	x
<b>SPR12</b>	4	197/214 (92)	3	77/80 (96)	1	21/23 (91)	2	59/64 (92)	2	40/47 (85)
<b>SR24</b>	7	753/891 (85)	6	389/423 (92)	6	75/95 (79)	5	186/220 (85)	5	100/148 (68)

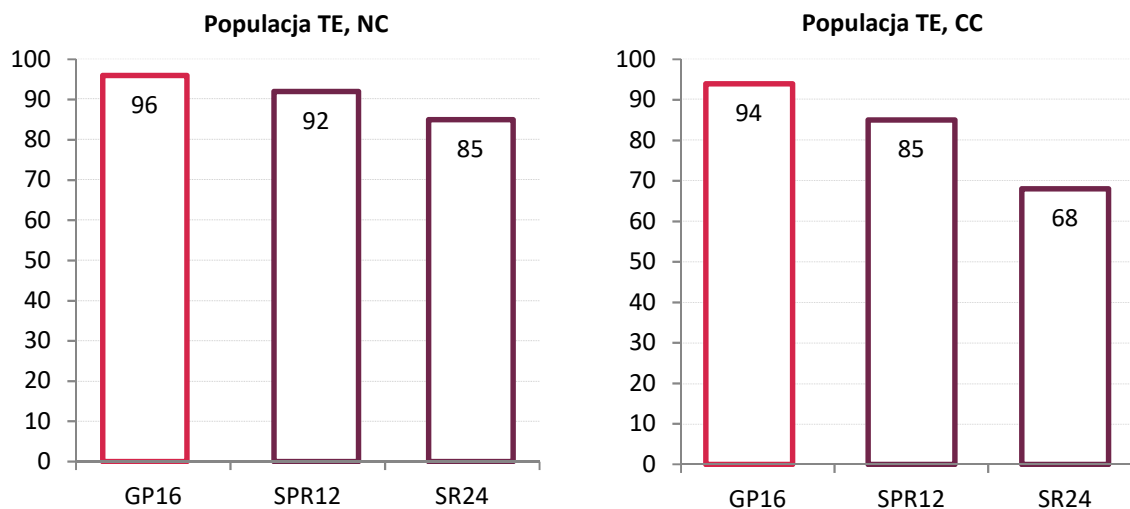
**Wykres 5.**  
**Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii**



**Wykres 6.**  
**Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych**



**Wykres 7.**  
**SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby w populacji pacjentów wcześniej leczonych**



## 5.4. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające skuteczność schematów GP8 i GP12. W ramach porównania odnaleziono również 3 badania dotyczące schematu 2DR12, 4 badania oceniające skuteczność schematów opartych na GZR/EBR (GE12 i GER16) oraz łącznie 7 badań dla leczenia opartego na SOF+RBV±PegIFN (3 dla schematu SR24, 3 dla schematu SPR12 i 1 dla schematu SPR24).

W populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla ocenianej technologii wynosiło 93% (43/46) w przypadku schematu GP8 stosowanego u chorych bez marskości wątroby oraz 100% w przypadku schematu GP12 stosowanego u chorych z marskością wątroby (Tabela 37, Wykres 8, Wykres 9).

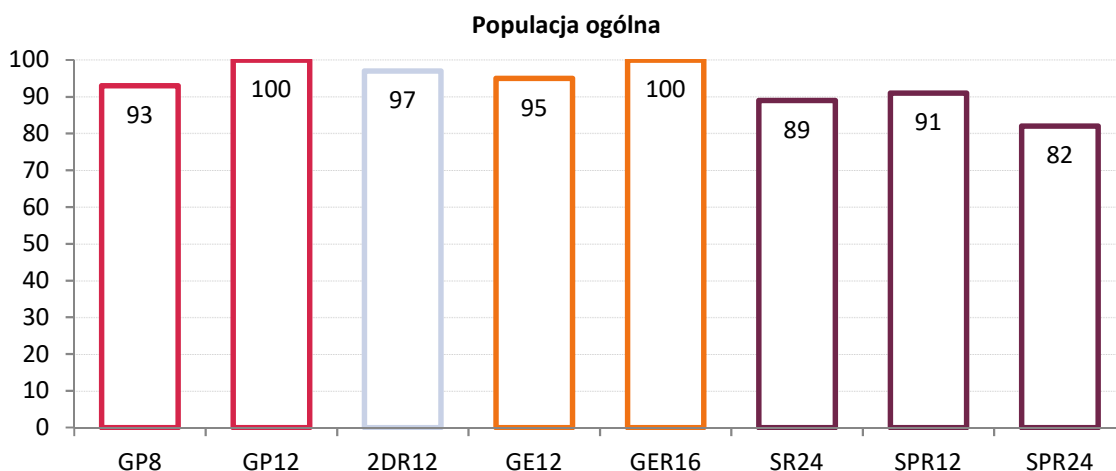
Leczenie technologiami alternatywnymi skutkowało uzyskaniem SVR12 przez 82–100% pacjentów. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 podczas leczenia schematem 2DR12 wyniosło 97% w populacji bez marskości wątroby oraz 96% w przypadku chorych z wyrównaną marskością wątroby. W przypadku schematów opartych na GZR/EBR prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 95% oraz 100% odpowiednio podczas terapii schematami GE12 i GER16 niezależnie od obecności marskości wątroby (wyniki w podgrupach nie były dostępne). Z kolei schematy oparte na SOF wykazywały niższą skuteczność wirusologiczną. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 podczas terapii SR24 wynosiło 90% i 88% odpowiednio w grupie bez marskości i z wyrównaną marskością wątroby, z kolei podczas terapii SPR12 91% niezależnie od obecności marskości wątroby oraz 82% podczas terapii schematem SPR24 w grupie bez marskości wątroby (Tabela 37, Wykres 8, Wykres 9).

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

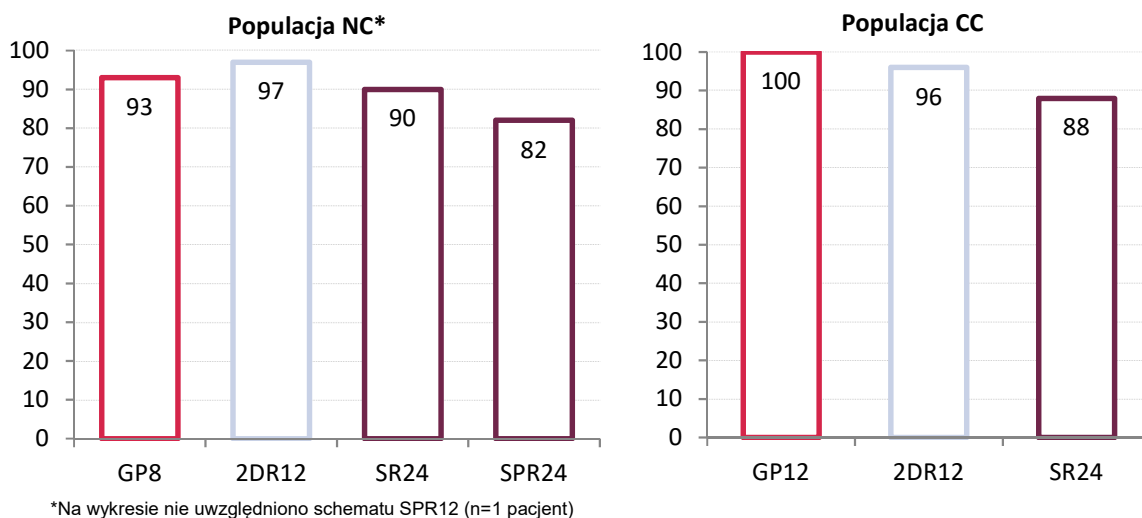
**Tabela 37.**  
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT4 HCV

Schemat	SVR 12 [n/N (%)]					
	Ogółem		NC		CC	
	N badań	Wynik	N badań	Wynik	N badań	Wynik
GP8	1	43/46 (93)	1	43/46 (93)	x	x
GP12	2	17/17 (100)	x	x	2	17/17 (100)
2DR12	3	272/281 (97)	2	185/190 (97)	2	87/91 (96)
GE12	4	58/61 (95)	x	x	x	x
GER16	1	8/8 (100)	x	x	x	x
SR24	3	99/111 (89)	3	78/87 (90)	3	21/24 (88)
SPR12	3	31/34 (91)	1	1/1 (100)	x	x
SPR24	1	9/11 (82)	1	9/11 (82)	x	x

**Wykres 8.**  
**Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii**



**Wykres 9.**  
**Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby**



## 5.5. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i 6 HCV

Zidentyfikowano 2 badania, w których oceniano skuteczność terapii opartych na GLE/PIB u pacjentów zakażonych GT5 i GT6 HCV. W ramach porównania odnaleziono również 3 badania dotyczące stosowania technologii alternatywnych w tej populacji – po jednym badaniu dla schematów SPR12, SPR24 i SR24.

Oceniane terapie charakteryzowały się wysoką skutecznością, co pozwoliło uzyskać SVR12 niemal u wszystkich badanych. Ze względu na niską liczebność we włączonych badaniach w tej populacji wiarygodne wnioskowanie na temat względnej efektywności ocenianych interwencji nie mogło zostać przeprowadzone. (Tabela 38)

**Tabela 38.**  
**Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT5 i GT6 HCV**

Schemat	GT	SVR 12 [n/N (%)]					
		Ogółem		NC		CC	
		N badań	Wynik	N badań	Wynik	N badań	Wynik
GP8	5/6	1	11/12 (92)	1	11/12 (92)	x	x
GP12	5/6	1	9/9 (100)	x	x	1	9/9 (100)
SPR12 <sup>a</sup>	5/6	1	7/7 (100)	x	x	x	x
SPR24 <sup>a</sup>	6	1	5/5 (100)	1	5/5 (100)	x	x
SR24 <sup>a</sup>	6	1	4/4 (100)	x	x	x	x

a) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych.

## 5.6. Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych

Skuteczność analizowanych technologii w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 4. lub 5. (w tym hemodializowanych) oceniano w 1 badaniu dla terapii GP12 u chorych z zakażeniem GT1–6 HCV. Dla opcji alternatywnych zidentyfikowano 4 prace, w tym 1 dla terapii opartych na OBV/PTV/r (schematy 3D12, 3DR12, 3DR24), 2 dla schematu DA24 i 1 dla terapii GE12. Wszystkie badania dla technologii opcjonalnych obejmowały wyłącznie chorych zakażonych GT1 HCV.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji zakażonej GT1–6 HCV, leczonej schematem GP12, wynosiło 98%. Skuteczność terapii alternatywnych u pacjentów zakażonych GT1 HCV wahała się w granicach 89–100%. W przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r SVR12 uzyskało 89% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby leczonych 3DR24, 93% chorych bez marskości wątroby leczonych 3DR12 oraz 100% chorych leczonych 3D12. Terapia z zastosowaniem DA24 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u wszystkich leczonych pacjentów, natomiast schemat GE12 - u 95% chorych (Tabela 39; Wykres 10).

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

**Tabela 39.**  
**Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych**

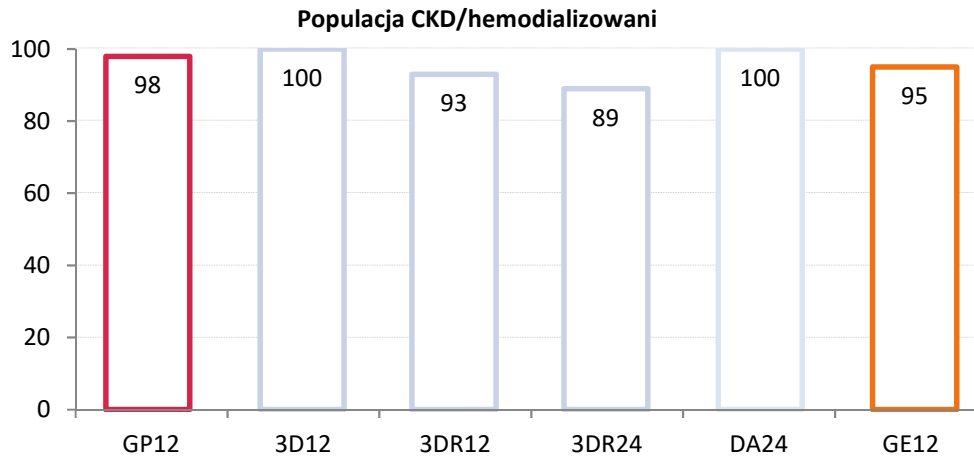
Schemat	GT	Populacja	SVR 12 [n/N (%)]	
			N badań	Wynik
GP12	1–6	NC/CC	1	102/104 (98)
3D12	1b	NC/CC	1	18/18 (100)
3DR12	1a	NC	1	38/41 (93)
3DR24	1a	CC	1	8/9 (89)
DA24	1b	NC/CC <sup>a</sup>	2	46/46 (100)
GE12	1	NC/CC	2	212/224 (95)

a) Badanie obejmowało wyłącznie chorych hemodializowanych.



**Wykres 10.**

**Odsetek SVR12 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/hemodializowanych w zależności od rodzaju zastosowanej terapii**



## 5.7. Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby

Zidentyfikowano 1 badanie oceniające skuteczność schematu GP12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby zakażonych GT1–4 lub 6 HCV. Dla technologii alternatywnych w omawianej populacji zidentyfikowano łącznie 7 badań eksperymentalnych, w tym 1 badanie dla schematów opartych na OBV/PTV/r (2DR12, 2DR24, 3D12, 3DR12, 3DR24), 4 badania odnoszące się do terapii LDV/SOF (LS12, LS24 i LSR12) oraz 2 badania dotyczące schematu SR24.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (80% chorych) lub nerki (20% chorych) zakażonych GT1–4 lub 6 HCV bez marskości wątroby leczonych GP12 wynosiło 98%. Dla technologii opartej na OBV/PTV/r zalecanym schematem u pacjentów po przeszczepieniu wątroby jest schemat 3DR24, który przyczynił się do uzyskania SVR12 u 97% pacjentów zakażonych GT1 HCV zarówno w populacji bez marskości wątroby, jak i niezależnie od stopnia zwłóknienia narządu. W populacji chorych po przeszczepieniu nerki prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 100% dla schematów 3D12 i 67% dla schematu 3DR12, aczkolwiek dane obejmują niewielką liczbę chorych, co uniemożliwia tym samym wiarygodne porównanie z ocenianą technologią. W przypadku terapii opartej na LDV/SOF prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 97% u pacjentów leczonych schematem LS12 w populacji po przeszczepieniu wątroby bez marskości wątroby oraz 99% w populacji mieszanej po przeszczepieniu wątroby lub nerki niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Dla schematu LS24 dane obejmowały wyłącznie chorych po przeszczepieniu nerki, u których prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 100%. Z kolei terapia z zastosowaniem LSR12 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u 95% pacjentów po przeszczepieniu wątroby zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby oraz u 96% chorych niezależnie od stopnia zwłóknienia narządu. Schemat SR24 związany był z numerycznie najniższym odsetkiem osób uzyskujących SVR12, który w grupie chorych po przeszczepieniu wątroby, zakażonych GT3 lub 4 HCV, wyniósł 67% niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Dla schematów 2DR12 i 2DR24,

stosowanych w populacji zakażonej GT4 HCV, odnalezione dowody odnosiły się jedynie do pojedynczych pacjentów, co uniemożliwiało przeprowadzenie wiarygodnego porównania z ocenianą technologią (Tabela 40; Wykres 11; Wykres 12).

Szczegółowe wyniki dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania SVR12 w populacji po przeszczepieniu wątroby lub nerki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4).

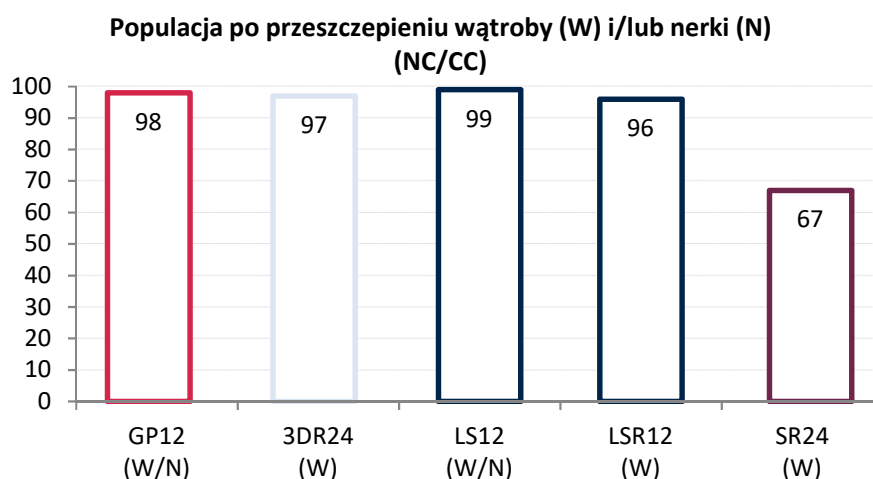
**Tabela 40.**  
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Schemat	GT	Przeszczepiony narząd (W/N)	N badań	SVR 12 [n/N (%)]		
				NC	CC	NC/CC
GP12	1-4, 6	W/N	1	98/100 (98)	x	x
3D12	1b	N	1	3/3 (100)	x	x
3DR12	1a	N	1	6/9 (67)	x	X
3DR24	1a	W	1	59/61 (97)	4/4 (100)	63/65 (97)
LS12	1	W/N	2	53/54 (98) <sup>a</sup>	x	104/105 (99)
LS24	1	N	1	x	x	53/53 (100)
LSR12	1	W	2	94/99 (95)	55/56 (98)	149/155 (96)
SR24	3, 4	W	2	x	x	12/18 (67)
2DR12	4	W	1	2/2 (100)	x	x
2DR24	4	W	1	x	1/1 (100)	x

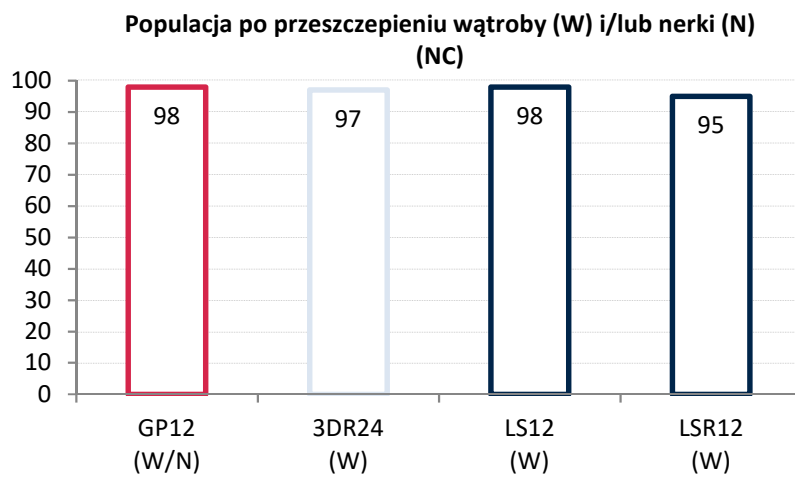
N – nerka, W – wątroba

a) Pacjenci po transplantacji wątroby.

**Wykres 11.**  
SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub wątroby/nerki w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, niezależnie od statusu marskości wątroby



**Wykres 12.**  
**SVR12 w populacji pacjentów bez marskości, po przeszczepieniu wątroby lub wątroby/nerki w zależności od rodzaju zastosowanej terapii**



## 6. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem GLE/PIB

Terapia z zastosowaniem GLE/PIB charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa niezależnie od czasu trwania leczenia oraz obecności marskości wątroby. Krótsza 8-tygodniowa terapia GLE/PIB przyjmowana przez chorych bez marskości wątroby cechowała się niskim ryzykiem wystąpienia AE ogółem (60%) w porównaniu z terapiami 12- i 16-tygodniowymi (71–77%). AE potencjalnie związane ze stosowaną terapią wystąpiły u 21% chorych leczonych schematem 8-tygodniowym oraz u 25% pacjentów otrzymujących GLE/PIB przez 12 tygodni. Przedwczesne przerwanie terapii z powodu AE raportowano u nieznacznego odsetka chorych (<1%). Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie raportowano u 1% chorych leczonych GP8 oraz z nieco większą częstością w przypadku dłużej trwających schematów GLE/PIB (5–7%). Należy jednak podkreślić, iż w żadnym przypadku nie raportowano związku przyczynowo skutkowego z przyjmowanym leczeniem (Tabela 41).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy oraz zmęczenie. Ból głowy wystąpił u 13% pacjentów leczonych GP8, GP12 i GP16 (u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby) oraz u 18% podczas terapii GP16 u pacjentów bez obecności marskości. Z kolei zmęczenie obserwowano u 11% pacjentów bez marskości leczonych schematem GP8, 16% chorych z marskością leczonych GP12, 18% pacjentów bez marskości otrzymujących schemat GP16 oraz 34% pacjentów z marskością wątroby leczonych schematem GP16. Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów należały w przypadku terapii 8-tygodniowej: bezsenność, ból jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, ból zęba, a w przypadku terapii GP12: biegunka, świąd oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Dla terapii 16-tygodniowej dane dotyczące częstości występowania poszczególnych AE były ograniczone (Tabela 41).

Glekaprewir hamuje transportery bilirubiny, zmniejszając jej metabolizm, przez co może zwiększać ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny u osób leczonych ocenianą technologią. [230] W analizowanych badaniach klinicznych podwyższone stężenie bilirubiny obserwowano u 2% pacjentów leczonych GP8 oraz u 5% chorych przyjmujących GP12, aczkolwiek epizody o znacznym nasileniu ( $\geq 3$ . stopnia) raportowano stosunkowo rzadko (0–2%; Tabela 41).

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględniające wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4.2).

Tabela 41.  
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami GP8, GP12 i GP16

Punkt końcowy /	GP8 [n/N (%)]	GP12 [n/N (%)]	GP16 [n/N (%)]	
Populacja	NC	CC	NC	CC
<b>AE ogółem</b>				
<b>AE ogółem</b>	497/824 (60)	202/286 (71)	17/22 (77)	34/47 (72)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	2/824 (<1)	3/286 (1)	0/22 (0)	0/47 (0)
<b>AE związane z leczeniem</b>	46/219 (21)	14/56 (25)	bd	bd
<b>SAE ogółem</b>	12/824 (1)	15/286 (5)	1/22 (5)	3/47 (7)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	0/795 (0)	0/286 (0)	0/22 (0)	0/47 (0)
<b>Szczegółowe AE<sup>a</sup></b>				
<b>Zgon</b>	0/405 (0)	1/174 (1) <sup>b</sup>	bd	bd
<b>Ból głowy</b>	104/824 (13)	36/286 (13)	4/22 (18)	6/47 (13)
<b>Zmęczenie</b>	65/605 (11)	36/230 (16)	4/22 (18)	16/47 (34)
<b>Nudności</b>	15/310 (5)	4/62 (6)	bd	bd
<b>Anemia</b>	0/90 (0)	1/18 (6)	bd	bd
<b>Bezsensowność</b>	3/29 (10)	0/28 <sup>c</sup> (0)	bd	bd
<b>Biegunka</b>	3/117 (3)	6/28 <sup>c</sup> (21)	bd	bd
<b>Ból jamy ustnej</b>	3/29 (10)	bd	bd	bd
<b>Ból krtani</b>	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
<b>Ból zęba</b>	3/29 (10)	bd	bd	bd
<b>Migotanie przedsionków</b>	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
<b>Świąd</b>	11/219 (5)	20/202 (10)	bd	bd
<b>Świąd uogólniony</b>	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
<b>Uczucie dyskomfortu w głowie</b>	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
<b>Wysypka</b>	3/129 (2)	2/38 (5)	bd	bd
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	41/356 (12)	5/72 (7)	bd	bd
<b>Złe samopoczucie</b>	8/219 (4)	5/56 (9)	bd	bd
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	bd	4/28 <sup>c</sup> (14)	bd	bd
<b>Zawroty głowy</b>	bd	2/28 <sup>c</sup> (7)	bd	bd
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>				
<b>Bilirubina całkowita &gt;3xULN</b>	3/824 (<1)	2/286 (1)	0/22 (0)	1/47 (2)
<b>Podwyższone stężenie bilirubiny</b>	4/219 (2)	3/56 (5)	bd	bd
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl</b>	3/336 (1)	3/84 (4)	bd	bd

a) W tabeli przedstawiono wyłączenie AE, które wystąpiły ze średnią częstością  $\geq 5\%$  przynajmniej w jednym z ramion, pozostałe AE zaprezentowano w Aneksie.

b) Zgon uznany za niezwiązany z leczeniem; pacjent z hemofilią zmarł po zakończeniu terapii GP12 z powodu krwotoku mózgowego.

c) 4 pacjentów uprzednio leczonych przyjmowało terapię GP16.

## 6.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania GLE/PIB z technologiami alternatywnymi

### 6.2.1. Porównanie bezpośrednie GP8 względem SR12

Wyniki porównania bezpośredniego GP8 względem SR12 dostępne były w jednym badaniu (CERTAIN-2), w którym uwzględniono chorych zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby.

Wyniki badania CERTAIN-2 wskazują, że schemat złożony z GP8 stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia SR12. Pacjenci otrzymujący GP8 w porównaniu z chorymi leczonymi SR12 zamiennie rzadziej raportowali AE ogółem, w tym również AE określone jako związane z leczeniem. Ponadto w ramieniu GP8 odsetek SAE był numerycznie niższy niż w grupie SR12 (2% vs 4%). Dodatkowo u żadnego z chorych w grupie GP8 nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym leczeniem, podczas gdy w przypadku terapii SR12 u 1 pacjenta SAE zostało określone jako związane z przyjmowaną terapią (Tabela 42).

W grupie leczonych schematem GP8 zamiennie rzadziej niż w grupie SR12 raportowano anemię oraz hiperurykemię (różnica istotna statycznie według autorów badania). Dodatkowo badania laboratoryjne wykazały, że stosowanie schematu GP8 w porównaniu z SR12 wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny (Tabela 42).

Tabela 42.  
Profil bezpieczeństwa dla porównania GP8 ze schematem SR12 – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD / NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
	GP8	SR12			
<b>AE ogółem</b>	43/90 (48)	35/46 (76)	<b>0,63 [0,48; 0,82]</b>	<b>NNT = 4 [3; 9]</b>	<b>0,002</b>
<b>AE związane z leczeniem</b>	16/90 (18)	23/46 (50)	<b>0,36 [0,21; 0,60]</b>	<b>NNT = 3 [3; 7]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	1/90 (1)	1/46 (2)	0,51 [0,03; 7,99]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
<b>SAE ogółem</b>	2/90 (2)	2/46 (4)	0,51 [0,07; 3,51]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
<b>SAE związane z leczeniem</b>	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
<b>Ból głowy</b>	6/90 (7)	1/46 (2)	3,07 [0,38; 24,72]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
<b>Nudności</b>	3/90 (3)	3/46 (7)	0,51 [0,11; 2,43]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
<b>Anemia</b>	0/90 (0)	16/46 (35)	<b>0,02 [0,001; 0,26]</b>	<b>NNT = 3 [3; 5]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Świąd</b>	3/90 (3)	2/46 (4)	0,77 [0,13; 4,43]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	9/90 (10)	5/46 (11)	0,92 [0,33; 2,59]	-0,01 [-0,12; 0,10]	bd
<b>Złe samopoczucie</b>	5/90 (6)	4/46 (9)	0,64 [0,18; 2,27]	-0,03 [-0,13; 0,06]	bd
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	1/90 (1)	3/46 (7)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
<b>Hiperurykemia</b>	0/90 (0)	3/46 (7)	0,07 [0,004; 1,40]	-0,07 [-0,14; 0,01]	<b>0,037</b>

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD / NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
	GP8	SR12			
Niewyrównana marskość wątroby	0/90 (0)	0/46 (0)	0 vs 0	ND	bd
<b>SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
Niestabilna dusznica	1/90 (1)	0/46 (0)	1,55 [0,06; 37,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Spontaniczna odma płucna	1/90 (1)	0/46 (0)	1,55 [0,06; 37,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Zapalenie płuc	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Choroba Castlemana	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>					
Bilirubina całkowita >3xULN	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Podwyższone stężenie bilirubiny	1/90 (1)	7/46 (15)	<b>0,07 [0,01; 0,58]</b>	<b>NNT = 8 [5; 29]</b>	<b>0,002</b>

a) Obliczenia własne przeprowadzone w programie Sophie.

## 6.2.2. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi

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 opcjonalnych (porównanie pośrednie bez dostosowania). W tym celu korzystano z danych raportowanych w publikacjach spełniających kryteria włączenia do analizy, uwzględniających ocenianą interwencję oraz technologie opcjonalne. Dostępność dowodów naukowych dla poszczególnych schematów terapeutycznych została zestawiona w poniższej tabeli (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Dostępność dowodów naukowych w analizie bezpieczeństwa – populacja ogólna

Schemat terapeutyczny	Genotypy HCV	Liczba włączonych badań	Całkowita liczba pacjentów
GP8	GT1–4, 6	6	824
GP12	GT1–6	4	286
GP16	GT3	1	69
3D8	GT1	1	166
3D12	GT1	4	447
3DR12	GT1	6	1134
3DR24	GT1	1	172
2DR12	GT4	3	282
LS8	GT1	2	235
LS12	GT1, 4	10	1493

<b>LS24</b>	GT1	2	326
<b>LSR12</b>	GT1	4	372
<b>DA24</b>	GT1b	7	1352
<b>DS12</b>	GT1-4	2	176
<b>GE12</b>	GT1, 4, 6	6	1269
<b>GER16</b>	GT1, 4, 6	1	106
<b>SR12</b>	GT1-3	10	1294
<b>SR16</b>	GT2, 3	2	294
<b>SR24</b>	GT1-4, 6	10	1233
<b>SPR12</b>	GT1-6	7	756
<b>SPR24</b>	GT1, 4-6	1	125

W zależności od ocenianego schematu terapia z zastosowaniem ocenianej technologii przyczyniła się do wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u 60–74% pacjentów, podczas gdy skumulowane ryzyko AE dla technologii alternatywnych wahało się w dość szerokim zakresie, tj.:

- 67–91% w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DSV±RBV,
- 83% w przypadku OBV/PTV/r+RBV,
- 66–85% podczas terapii LDV/SOF,
- 83% w przypadku terapii DA24,
- 73% dla terapii DS12,
- 68% dla terapii GE12,
- 81–92% w przypadku leczenia schematami opartymi na SOF i RBV
- 95% w trakcie terapii SPR12.

Zaobserwowano prawidłowość, że najniższe odsetki zdarzeń raportowano u pacjentów przyjmujących terapię bez RBV przez 8 tygodni. Dla schematu GP8 ryzyko AE wynosiło 60%, dla schematu 3D8 – 67%, a dla terapii LS8 – 66%. Należy jednak podkreślić, iż są to terapie zarezerwowane wyłącznie do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby. Z kolei wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni i/lub dodanie RBV przyczyniało się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 85%, 85%, 89% i 91% chorych otrzymujących odpowiednio schematy LS24, LSR12, 3DR12, SR24 i 3DR24. Największym 95-procentowym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek AE charakteryzowała się terapia, w której skład wchodził PegIFN (SPR12).

Odsetek pacjentów, u których występujące AE zostały określone jako związane z leczeniem wynosił 21% i 25% odpowiednio podczas terapii GP8 i GP12. Numerycznie niższy odsetek tego typu zdarzeń raportowano jedynie w trakcie leczenia schematem LS12 (19%). Dla pozostałych technologii alternatywnych, dla których dostępne były odpowiednie dane, odsetek pacjentów z AE związanych z leczeniem wynosił od 33% dla schematu GE12 do 92% w przypadku schematu SPR12 (Tabela 44).



Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 1%, 5% i 6% pacjentów otrzymujących odpowiednio schematy GP8, GP12 i GP16. Porównywalne ryzyko SAE obserwowano w przypadku większości schematów terapii alternatywnych stosowanych w odpowiadającej co do obecności marskości wątroby populacji pacjentów. W żadnym ze schematów odsetek zgonów nie przekroczył 1% (Tabela 44).

W przypadku wszystkich schematów terapii przeciwwirusowej do najczęściej raportowanych zdarzeń należały ból głowy oraz zmęczenie, 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 nudności. Anemia występowała stosunkowo rzadko w przypadku schematów bez RBV, natomiast ryzyko jej wystąpienia wzrastało znacząco podczas leczenia schematami zawierającymi RBV. Odsetek pacjentów z anemią wynosił 0% oraz 6%, odpowiednio podczas terapii GP8 oraz GP12, i był numerycznie niższy niż w przypadku technologii alternatywnych. Anemie raportowano bowiem u 10% badanych podczas terapii 3DR24 i LSR12, u 11% w trakcie leczenia SR12 lub SR24, 15% w przypadku terapii schematu 2DR12, 16% dla schematu GER16 i ponad 20 % podczas terapii schematami SPR12 i SPR24 (Tabela 45).

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4.2).

Tabela 44.  
Profil bezpieczeństwa GLE/PIB i terapii alternatywnych (AE ogółem) – porównanie pośrednie

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		AE ogółem	SAE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Zgon
GP8	<b>ogółem</b>	<b>497/824 (60)</b>	<b>12/824 (1)</b>	<b>46/219 (21)</b>	<b>0/795 (0)</b>	<b>2/824 (&lt;1)</b>	<b>0/405 (0)</b>
	NC	497/824 (60)	12/824 (1)	46/219 (21)	0/795 (0)	2/824 (<1)	0/405 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
GP12	<b>ogółem</b>	<b>202/286 (71)</b>	<b>15/286 (5)</b>	<b>14/56 (25)</b>	<b>0/286 (0)</b>	<b>3/286 (1)</b>	<b>1/174 (1)</b>
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	202/286 (71)	15/286 (5)	14/56 (25)	0/286 (0)	3/286 (1)	1/174 (1)
GP16	<b>ogółem</b>	<b>51/69 (74)</b>	<b>4/69 (6)</b>	<b>bd</b>	<b>0/69 (0)</b>	<b>0/69 (0)</b>	<b>bd</b>
	NC	17/22 (77)	1/22 (5)	bd	0/22 (0)	0/22 (0)	bd
	CC	34/47 (72)	3/47 (7)	bd	0/47 (0)	0/47 (0)	bd
2DR12	<b>ogółem</b>	<b>234/282 (83)</b>	<b>6/282 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>0/122 (0)</b>	<b>0/282 (0)</b>	<b>1/191 (1)</b>
	NC	160/191 (84)	2/191 (1) <sup>a</sup>	bd	0/91 (0)	0/191 (0)	1/100 (1)
	CC	74/91 (81)	4/91 (4) <sup>b</sup>	bd	0/31 (0)	0/91 (0)	0/91 (0)
3D8	<b>ogółem</b>	<b>111/166 (67)</b>	<b>2/166 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/166 (0)</b>	<b>1/166 (1)</b>	<b>0/166 (0)</b>
	NC	111/166 (67)	2/166 (1)	bd	0/166 (0)	1/166 (1)	0/166 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
3D12	<b>ogółem</b>	<b>301/447 (67)</b>	<b>7/447 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>0/83 (0)</b>	<b>0/447 (0)</b>	<b>bd</b>
	NC	255/387 (66)	6/387 (2)	bd	0/83 (0)	0/387 (0)	bd
	CC	46/60 (77)	1/60 (2)	bd	bd	0/60 (0)	bd

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		AE ogółem	SAE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Zgon
3DR12	ogółem	965/1134 (85)	21/1134 (2)	bd	0/10 (0)	7/1134 (1)	0/297 (0)
	NC	965/1134 (85)	21/1134 (2)	bd	0/10 (0)	7/1134 (1)	0/297 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
3DR24	ogółem	156/172 (91)	8/172 (5)	bd	bd	4/172 (2)	0/172 (0)
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	156/172 (91)	8/172 (5)	bd	bd	4/172 (2)	0/172 (0)
LS8	ogółem	154/235 (66)	4/235 (2)	bd	0/20 (0)	0/235 (0)	bd
	NC	154/235 (66)	4/235 (2)	bd	0/20 (0)	0/235 (0)	bd
	CC	x	x	x	x	x	x
LS12	ogółem	1054/1493 (71)	24/1322 (2)	67/349 (19)	0/497 (0)	4/1322 (<1)	1/1057 (<1)
	NC	294/415 (71)	9/519 (2)	26/130 (20)	0/405 (0)	2/967 (<1)	0/599 (0)
	CC	32/51 (63)	1/76 (1)	11/41 (27)	0/92 (0)	0/177 (0)	0/123 (0)
LS24	ogółem	266/326 (82)	24/326 (7)	bd	bd	4/326 (1)	0/326 (0)
	NC	bd	bd	bd	bd	0/87 (0)	0/271 (0)
	CC	bd	bd	bd	bd	0/22 (0)	0/55 (0)
LSR12	ogółem	317/372 (85)	8/363 (2)	20/35 (57)	1/146 (1)	1/372 (<1)	1/363 (<1)
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	36/44 (82)	1/35 (3)	20/35 (57)	1/35 (3)	1/44 (2)	1/35 (3)
DA24	ogółem	788/945 (83)	71/1296 (5)	bd	2/288 (1)	41/1352 (3)	1/1242 (<1)
	NC	bd	16/413 (4)	bd	0/152 (0)	14/261 (5)	0/930 (0)
	CC	bd	10/97 (10)	bd	0/61 (0)	4/36 (11)	0/302 (0)

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		AE ogółem	SAE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Zgon
DS12	ogółem	74/101 (73) <sup>c</sup>	2/176 (1) <sup>c</sup>	bd	bd	0/167 (0)	1/176 (1) <sup>c</sup>
	NC	bd	1/75 (1)	bd	bd	0/167 (0)	0/75 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
GE12	ogółem	861/1267 (68) <sup>d</sup>	39/1269 (3)	423/1296 (33)	2/1041 (<1)	8/1196 (1)	2/1067 (<1)
	NC	446/650 (69)	21/650 (3)	215/650 (33)	2/879 (<1)	5/779 (1)	1/847 (<1)
	CC	83/134 (62)	4/134 (3)	42/134 (31)	0/162 (0)	1/183 (1)	1/220 (<1)
GER16	ogółem	bd	4/106 (4)	81/106 (76)	bd	5/106 (5)	0/106 (0)
	NC	bd	bd	bd	bd	bd	0/68 (0)
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	0/37 (0)
SR12	ogółem	987/1216 (81)	41/1294 (3)	573/981 (58)	4/868 (<1)	14/1284 (1)	2/1154 (<1)
	NC	530/631 (84)	20/730 (3)	403/631 (64)	4/720 (1)	7/952 (1)	1/906 (<1)
	CC	114/134 (85)	8/148 (5)	92/134 (69)	0/148 (0)	3/180 (2)	0/180 (0)
SR16	ogółem	271/294 (92)	11/294 (4)	75/98 (77)	0/98 (0)	3/294 (1)	0/294 (0)
	NC	58/66 (88)	1/66 (2)	52/66 (79)	0/66 (0)	0/66 (0)	0/190 (0)
	CC	28/32 (88)	2/32 (6)	23/32 (72)	0/32 (0)	0/32 (0)	0/104 (0)
SR24	ogółem	1063/1192 (89)	58/1233 (5)	bd	0/109 (0)	23/1233 (2)	3/954 (<1)
	NC	bd	0/9 (0)	bd	0/82 (0)	0/118 (0)	0/506 (0)
	CC	bd	0/1 (0)	bd	0/27 (0)	0/27 (0)	0/173 (0)
SPR12	ogółem	683/720 (95)	25/756 (3)	461/500 (92)	5/512 (1)	17/745 (2)	0/594 (0)
	NC	275/296 (93)	3/332 (1)	253/273 (93)	2/332 (1)	9/321 (3)	0/440 (0)
	CC	51/54 (94)	1/54 (2)	51/54 (94)	0/54 (0)	1/54 (2)	0/154 (0)

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		AE ogółem	SAE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Zgon
SPR24	ogółem	bd	6/125 (5)	bd	bd	18/125 (14)	0/125 (0)
	NC	bd	6/125 (5)	bd	bd	18/125 (14)	0/125 (0)
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd

a) W tym 1 pacjent z SAE potencjalnie związanym z leczeniem.

b) W tym 2 pacjentów z SAE potencjalnie związanymi z terapią RBV.

c) Spośród 101 pacjentów biorących udział w badaniu ALLY-2 9 miało marskość wątroby.

d) W wyniku ogólnym uwzględniono pacjentów z badania C-EDGE TN otrzymujących terapię ITG oraz terapię DTG.

**Tabela 45.**  
**Profil bezpieczeństwa GLE/PIB i terapii alternatywnych (wybrane poszczególne AE) – porównanie pośrednie**

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
GP8	ogółem	104/824 (13)	65/605 (11)	15/310 (5)	0/90 (0)	3/129 (2)	3/336 (1)
	NC	104/824 (13)	65/605 (11)	15/310 (5)	0/90 (0)	3/129 (2)	3/336 (1)
	CC	x	x	x	x	x	x
GP12	ogółem	36/286 (13)	36/230 (16)	4/62 (6)	1/18 (6)	2/38 (5)	3/84 (4)
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	36/286 (13)	36/230 (16)	4/62 (6)	1/18 (6)	2/38 (5)	3/84 (4)
GP16	ogółem	10/69 (14)	20/69 (29)	bd	bd	bd	bd
	NC	4/22 (18)	4/22 (18)	bd	bd	bd	bd
	CC	6/47 (13)	16/47 (34)	bd	bd	bd	bd
2DR12	ogółem	92/282 (33)	68/282 (24)	19/151 (13)	9/60 (15)	bd	18/282 (6)
	NC	69/191 (36)	49/191 (26)	13/91 (14)	bd	bd	10/191 (5)
	CC	23/91 (25)	19/91 (21)	6/60 (10)	9/60 (15)	bd	8/91 (9)

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
3D8	ogółem	35/166 (21)	28/166 (17)	10/166 (6)	bd	bd	0/166 (0)
	NC	35/166 (21)	28/166 (17)	10/166 (6)	bd	bd	0/166 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
3D12	ogółem	98/447 (22)	80/447 (18)	26/447 (6)	2/447 (<1)	11/447 (2)	1/447 (<1)
	NC	87/387 (22)	67/387 (17)	22/387 (6)	2/387 (1)	9/387 (2)	0/387 (0)
	CC	11/60 (18)	13/60 (22)	4/60 (7)	0/60 (0)	2/60 (3)	1/60 (2)
3DR12	ogółem	361/1134 (32)	346/1134 (31)	237/1134 (21)	61/1134 (5)	97/1124 (9)	54/1129 (5)
	NC	361/1134 (32)	346/1134 (31)	237/1134 (21)	61/1134 (5)	97/1124 (9)	54/1129 (5)
	CC	x	x	x	x	x	x
3DR24	ogółem	53/172 (31)	80/172 (47)	35/172 (20)	18/172 (10)	25/172 (15)	19/172 (11)
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	53/172 (31)	80/172 (47)	35/172 (20)	18/172 (10)	25/172 (15)	19/172 (11)
LS8	ogółem	32/235 (14)	45/235 (19)	17/235 (7)	2/235 (1)	bd	0/235 (0)
	NC	32/235 (14)	45/235 (19)	17/235 (7)	2/235 (1)	bd	0/235 (0)
	CC	x	x	x	x	x	x
LS12	ogółem	241/1322 (18)	210/1151 (18)	109/1229 (9)	5/739 (1)	31/759 (4)	6/917 (1)
	NC	38/285 (13)	55/285 (19)	28/285 (10)	2/502 (<1)	5/235 (2)	1/578 (<1)
	CC	3/10 (30)	1/10 (10)	0/10 (0)	0/66 (0)	0/10 (0)	0/75 (0)
LS24	ogółem	79/326 (24)	79/326 (24)	36/326 (11)	1/326 (<1)	22/326 (7)	0/326 (0)
	NC	bd	bd	bd	0/184 (0)	bd	0/271 (0)
	CC	bd	bd	bd	0/33 (0)	bd	0/55 (0)

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
LSR12	<b>ogółem</b>	<b>77/337 (23)</b>	<b>125/337 (37)</b>	<b>61/337 (18)</b>	<b>34/328 (10)</b>	<b>32/337 (9)</b>	<b>22/328 (7)</b>
	NC	x	x	x	x	x	x
	CC	2/9 (22)	1/9 (11)	4/9 (44)	bd	0/9 (0)	bd
DA24	<b>ogółem</b>	<b>226/1137 (20)</b>	<b>157/840 (19)</b>	<b>90/786 (11)</b>	<b>0/141 (0)</b>	<b>30/786 (4)</b>	<b>0/197 (0)</b>
	NC	34/200 (17)	0/20 (0)	bd	0/124 (0)	bd	0/158 (0)
	CC	1/22 (5)	0/1 (0)	bd	0/7 (0)	bd	0/29 (0)
DS12	<b>ogółem</b>	<b>24/176 (14)<sup>a</sup></b>	<b>31/176 (18)<sup>a</sup></b>	<b>21/176 (12)</b>	<b>0/92 (0)</b>	<b>6/101 (6)<sup>a</sup></b>	<b>bd</b>
	NC	12/75 (16)	12/75 (16)	7/75 (9)	0/92 (0)	bd	bd
	CC	x	x	x	x	x	x
GE12	<b>ogółem</b>	<b>161/1243 (13)</b>	<b>136/877 (16)</b>	<b>73/815 (9)</b>	<b>4/440 (1)</b>	<b>13/347 (4)</b>	<b>5/903 (1)</b>
	NC	31/404 (8)	12/73 (16)	8/73 (11)	2/300 (1)	10/312 (3)	0/160 (0)
	CC	7/64 (11)	5/29 (17)	bd	2/35 (6)	3/35 (9)	0/80 (0)
GER16	<b>ogółem</b>	<b>20/106 (19)</b>	<b>32/106 (30)</b>	<b>18/106 (17)</b>	<b>17/106 (16)</b>	<b>bd</b>	<b>22/106 (21)</b>
	NC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SR12	<b>ogółem</b>	<b>246/1294 (19)</b>	<b>343/1095 (31)</b>	<b>186/1054 (18)</b>	<b>109/972 (11)</b>	<b>67/792 (8)</b>	<b>108/1248 (9)</b>
	NC	5/56 (9)	1/10 (10)	3/56 (5)	17/56 (30)	3/10 (30)	22/216 (10)
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	4/50 (8)
SR16	<b>ogółem</b>	<b>93/294 (32)</b>	<b>120/294 (41)</b>	<b>52/294 (18)</b>	<b>4/98 (4)</b>	<b>36/294 (12)</b>	<b>12/294 (4)</b>
	NC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
		Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
SR24	<b>ogółem</b>	<b>330/1223 (27)</b>	<b>368/1223 (30)</b>	<b>173/1049 (16)</b>	<b>18/160 (11)</b>	<b>36/228 (16)</b>	<b>88/1233 (7)</b>
	NC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SPR12	<b>ogółem</b>	<b>214/607 (35)</b>	<b>321/630 (51)</b>	<b>184/607 (30)</b>	<b>100/433 (23)</b>	<b>111/607 (18)</b>	<b>138/708 (19)</b>
	NC	19/36 (53)	22/59 (37)	14/36 (39)	18/59 (31)	6/36 (17)	68/284 (24)
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	15/54 (28)
SPR24	<b>ogółem</b>	<b>38/125 (30)</b>	<b>63/125 (50)</b>	<b>43/125 (34)</b>	<b>31/125 (25)</b>	<b>26/125 (21)</b>	<b>bd</b>
	NC	38/125 (30)	63/125 (50)	43/125 (34)	31/125 (25)	26/125 (21)	bd
	CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd

a) Spośród 101 pacjentów biorących udział w badaniu ALLY-2 9 miało marskość wątroby.



### **6.2.3. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych**

Analizę ryzyka wystąpienia AE w subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 4. lub 5.) dla schematu GP12 przedstawiono w oparciu o wyniki jednego badania (EXPEDITION-4). Dane dla technologii opcjonalnych uzyskano w ramach 4 badań eksperymentalnych, w tym w jednym oceniającym różne schematy zawierające OBV/PTV/r+DSV (RUBY I), jednym dla schematu GE12 (C-SURFER) oraz dwóch dla schematu DA24 (Toyoda 2016 i Kawakami 2016).

Odsetek AE ogółem w przypadku terapii GP12 wynosił 71% i był zbliżony do ryzyka zaobserwowanego w trakcie leczenia schematami 3D12 (67%) i GE12 (68%). Z kolei terapie zawierające RBV charakteryzowały się wyższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, które wynosiło 98% i 89% odpowiednio dla schematów 3DR12 i 3DR24. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 24% chorych leczonych GP12. Ryzyko SAE dla terapii alternatywnych wynosiło 11%, 27% i 44% odpowiednio dla schematów 3D12, 3DR12 i 3DR24, 14% dla schematu GE12 oraz 6% podczas terapii DA24. Zgony występowały sporadycznie (Tabela 46).

Do najczęściej raportowanych AE podczas terapii GP12 należały zmęczenie oraz nudności, które wystąpiły odpowiednio u 14% i 12% chorych. Dla terapii alternatywnych ryzyko wystąpienia zmęczenia wynosiło 6%, 9%, 17% odpowiednio u pacjentów leczonych schematami DA24, GE12 i 3D12, natomiast było zdecydowanie wyższe w przypadku terapii zawierających RBV: 3DR12 (34%) i 3DR24 (33%). Z kolei nudności nie raportowano u żadnego pacjenta otrzymującego 2D12, a dla pozostałych terapii opcjonalnych odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności, wynosiły 13%, 24%, 33% odpowiednio dla schematów GE12, 3DR12 i 3DR24. Ponadto, terapie zawierające RBV charakteryzowały się wysokim ryzykiem wystąpienia anemii oraz obniżonego stężenia hemoglobiny, które dla schematu 3DR12 wynosiło 61% i 71%, a dla schematu 3DR24 33% i 67% (Tabela 46).

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4.2).

Tabela 46.  
Profil bezpieczeństwa dla terapii GLE/PIB i terapii alternatywnych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/hemodializowanych

Interwencja	Populacja	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]										
		AE ogółem	SAE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do utraty	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Stężenie Hb<10 g/dL
GP12	ogółem	74/104 (71)	25/104 (24)	bd	0/104 (0)	4/104 (4)	1/104 (1)	bd	15/104 (14)	12/104 (12)	bd	bd
	NC	bd	bd	bd	0/84 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	CC	bd	bd	bd	0/20 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
3D12	ogółem	12/18 (67)	2/18 (11)	2/7 (29)	0/7 (0)	0/18 (0)	0/18 (0)	1/18 (6)	3/18 (17)	0/18 (0)	0/18 (0)	5/18 (28)
	NC	6/7 (86)	1/7 (14)	2/7 (29)	0/7 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/7 (0)	2/7 (29)	0/12 (0)	0/12 (0)	2/7 (29)
	CC	bd	bd	bd	bd	0/6 (0)	0/6 (0)	bd	bd	0/6 (0)	0/6 (0)	bd
3DR12	ogółem	40/41 (98)	11/41 (27)	8/13 (62)	0/13 (0)	1/41 (2)	1/41 (2)	6/41 (15)	14/41 (34)	10/41 (24)	25/41 (61)	20/28 (71)
	NC	40/41 (98)	11/41 (27)	8/13 (62)	0/13 (0)	1/41 (2)	1/41 (2)	6/41 (15)	14/41 (34)	10/41 (24)	25/41 (61)	20/28 (71)
	CC	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
3DR24	ogółem	8/9 (89)	4/9 (44)	bd	bd	1/9 (11)	0/9 (0)	1/9 (11)	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)	6/9 (67)
	NC	x	x	bd	bd	x	x	x	x	x	x	x
	CC	8/9 (89)	4/9 (44)	bd	bd	1/9 (11)	0/9 (0)	1/9 (11)	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)	6/9 (67)
DA24	ogółem	bd	1/18 (6)	bd	0/18 (0)	1/46 (2)	0/18 (0)	0/18 (0)	1/18 (6)	bd	bd	0/46 (0)
	NC	bd	bd	bd	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	bd	bd	bd	0/32 (0)
	CC	bd	bd	bd	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	bd	bd	bd	0/14 (0)
GE12	ogółem	145/213 (68)	29/213 (14)	38/111 (34)	1/213 (<1)	3/213 (1)	1/213 (<1)	26/213 (12)	20/213 (9)	27/213 (13)	bd	bd
	NC	bd	bd	bd	0/104 (0)	0/104 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	CC	bd	bd	bd	0/7 (0)	0/7 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

#### **6.2.4. Porównanie pośrednie GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby / nerki**

Analizę ryzyka wystąpienia AE w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki dla schematu GP12 przedstawiono w oparciu o wyniki jednego badania (MAGELLAN-2). Dane dla technologii opcjonalnych dostępne były w ramach 7 badań eksperymentalnych, w tym w jednym dla terapii opartej na OBV/PTV/r (CORAL-1), w czterech dla terapii opartych na LDV/SOF (SOLAR-1, SOLAR-2, Colombo 2016, Ueda 2017) oraz w dwóch dla schematu SR24 (Charlton 2015, Ajlan 2016).

W populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki, u których stosowano schemat GP12, AE ogółem wystąpiły u 85% pacjentów. Numerycznie niższe ryzyko zdarzeń raportowano w przypadku terapii LS12 stosowanej w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki, podczas której AE wystąpiły u 40% chorych oraz w przypadku schematu LS24 ocenianego wyłącznie w populacji po przeszczepieniu nerki, dla którego ryzyko AE ogółem wynosiło 77%. Ryzyko AE ogółem dla pozostałych technologii alternatywnych wynosiło 92%, 97% i 98% odpowiednio dla schematów 3D12 / 3DR12, 3DR24 i SR24. Schematy 2DR12 / 2DR24 stosowano jedynie u 3 pacjentów, z tego względu wiarygodne porównanie z ocenianą technologią w tym przypadku nie było uzasadnione.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 8% chorych leczonych GP12. Ryzyko SAE dla terapii alternatywnych wynosiło 5%, 11%, 14%, 15% i 33% odpowiednio dla schematów 3DR24, LS12, LS24, SR24 i 3D12 / 3DR12. Zgony nie występowały bądź występowały sporadycznie u pojedynczych pacjentów (Tabela 47).

Do najczęściej raportowanych AE u pacjentów leczonych GP12 należały: ból głowy, zmęczenie i nudności, które występowały odpowiednio u 22%, 22% i 12%. Dla terapii alternatywnych ryzyko wystąpienia bólu głowy było numerycznie niższe u pacjentów leczonych schematami LS12 czy 3D12 / 3DR12 i wynosiło odpowiednio 9% i 17%, z kolei w przypadku pozostałych terapii ból głowy raportowano z porównywalną lub wyższą częstością, tj. 23%, 25% i 37%, odpowiednio w przypadku schematów LS24, SR24 i 3DR24. Zmęczenie było również jednym z częściej występujących AE podczas leczenia technologiami alternatywnymi, jego ryzyko wahało się w granicach od 7% w przypadku terapii LS12 do 52% w przypadku terapii z zastosowaniem schematu 3DR24. Ryzyko wystąpienia nudności podczas stosowania terapii alternatywnych, dla których dostępne były dane, wynosiło 17%, 23%, 33%, odpowiednio dla schematów 3D12 / 3DR12, SR24, 3DR24 (Tabela 47).

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4.2).

Tabela 47.  
Profil bezpieczeństwa dla terapii GLE/PIB i terapii alternatywnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Interwencja	Populacja		Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]										
	Przeszczepiony narząd (W/N)	Marskość wątroby	AE ogółem	SAE ogółem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
GP12	N/W	ogółem	85/100 (85)	8/100 (8)	2/100 (2)	1/100 (1) <sup>a</sup>	bd	22/100 (22)	22/100 (22)	12/100 (12)	bd	bd	bd
		NC	85/100 (85)	8/100 (8)	2/100 (2)	1/100 (1) <sup>a</sup>	bd	22/100 (22)	22/100 (22)	12/100 (12)	bd	bd	bd
		CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
2DR12 / 2DR24	W	ogółem	3/3 (100)	0/3 (0)	bd	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	bd	bd	bd
		NC	2/2 (100)	0/2 (0)	bd	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	bd	bd	bd
		CC	1/1 (100) <sup>b</sup>	0/1 (0) <sup>b</sup>	bd	0/1 (0) <sup>b</sup>	0/1 (0) <sup>b</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	bd	bd	bd
3D12 / 3DR12 <sup>c</sup>	N	ogółem	11/12 (92)	4/12 (33)	bd	2/12 (17)	1/12 (8)	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	bd	bd	bd
		NC	11/12 (92)	4/12 (33)	bd	2/12 (17)	1/12 (8)	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	bd	bd	bd
		CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
3DR24	W	ogółem	37/38 (97)	3/65 (5)	bd	1/65 (2)	0/38 (0)	25/67 (37) <sup>c</sup>	35/67 (52) <sup>c</sup>	22/67 (33) <sup>c</sup>	18/61 (30)	16/61 (26)	bd
		NC	33/34 (97)	3/61 (5)	bd	1/61 (2)	0/34 (0)	23/61 (38)	31/61 (51)	19/61 (31)	18/61 (30)	16/61 (26)	bd
		CC	4/4 (100)	0/4 (0)	bd	0/4 (0)	0/4 (0)	2/6 (33) <sup>c</sup>	4/6 (67) <sup>c</sup>	3/6 (50) <sup>c</sup>	bd	bd	bd
LS12	N/W	ogółem	44/111 (40)	12/111 (11)	1/57 (2)	2/111 (2)	0/111 (0)	10/111 (9)	4/57 (7)	bd	bd	bd	bd
		NC	bd	bd	bd	bd	0/50 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		CC	bd	bd	bd	bd	0/2 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
LS24	N	ogółem	44/57 (77)	8/57 (14)	2/57 (4)	0/57 (0)	0/57 (0)	13/57 (23)	7/57 (12)	bd	bd	bd	bd
		NC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Interwencja	Populacja		Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]										
	Przeszczepiony narząd (W/N)	Marskość wątroby	AE ogółem	SAE ogółem	SAE związane z leczeniem	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Wysypka	Stężenie Hb <10 g/dL
		CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		<b>ogółem</b>	<b>39/40 (98)</b>	<b>6/40 (15)</b>	<b>0/40 (0)</b>	<b>2/51 (4)</b>	<b>0/40 (0)</b>	<b>10/40 (25)</b>	<b>12/40 (30)</b>	<b>9/40 (23)</b>	<b>8/40 (20)</b>	<b>bd</b>	<b>13/40 (33)</b>
<b>SR24</b>	W	NC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		CC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

N –nerka; W –wątroba

a) Niezwiązane z leczeniem.

b) Pacjent przyjmujący terapię 2DR24.

c) 3 pacjentów przyjmowało terapię 3D12.

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania GLE/PIB. 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).

W niniejszym rozdziale opisano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w charakterystykach produktów leczniczych Maviret oraz Mavyret, opublikowanych odpowiednio na stronach EMA oraz FDA. [230, 231] Nie zidentyfikowano innych źródeł odnoszących się do ostrzeżeń na temat stosowania GLE/PIB.

Zarówno EMA, jak i FDA informują o ryzyku reaktywacji wirusa HBV podczas stosowania terapii GLE/PIB. [230, 231] Dotyczy to pacjentów z koinfekcją HCV/HBV, którzy otrzymywali terapię DAA przeciwko HCV, ale nie otrzymywali terapii antywirusowej przeciwko HBV. W tej populacji odnotowano przypadki niewydolności wątroby, nadostrego zapalenia wątroby, a także zgonu. Ryzyko reaktywacji HBV może być zwiększone u pacjentów przyjmujących niektóre leki immunosupresyjne lub chemioterapeutyki. [231] Oba dokumenty zalecają wykonanie testów w kierunku HBV (oznaczenie HBsAg oraz anty-HBc) przed rozpoczęciem leczenia produktem GLE/PIB, a u pacjentów z serologicznym dowodem na zakażenie HBV – monitorowanie objawów zapalenia wątroby lub reaktywacji HBV w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii. [230, 231]

W ChPL leku Maviret podkreślono także, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania GLE/PIB w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie została oceniona, w związku z czym decyzję o leczeniu należy poprzedzić oceną korzyści i ryzyka indywidualnego przypadku. GLE/PIB nie jest rekomendowany w populacji pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (CTP-B) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (CTP-C). Nie rekomenduje się go także w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS3/4A i/lub NS5A. Nie zaleca się również stosowania GLE/PIB u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi problemami z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa i zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. [230]

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA umieszczono dodatkowo informacje o potencjalnym ryzyku zmniejszenia efektu terapeutycznego GLE/PIB podczas stosowania leku z karbamazepiną, efawirenzem i zielem dziurawca. [231]

## **8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono systematycznych opracowań wtórnych zawierających ocenę terapii GLE/PIB.

## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

Maviret jest pierwszą technologią spełniającą łącznie 3 kryteria o wysokiej istotności w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii przeciw przewlekłemu WZW C:

4. posiada wysoką aktywność – porównywalną z najskuteczniejszymi, dostępnymi w Polsce opcjami – wobec wszystkich powszechnie występujących genotypów HCV (GT1-6 HCV),
5. pozwala na całkowitą eliminację RBV z terapii przez co ogranicza ryzyko AE związanych z tą formą terapii,
6. przyczynia się do skrócenia terapii do 8 tygodni u zdecydowanej większości chorych.

### Skuteczność bezwzględna GLE/PIB

GLE/PIB, podawany w **8-tygodniowym schemacie leczenia (GP8)** u pacjentów bez marskości wątroby prowadził do uzyskania SVR12 u 98-99% chorych z zakażeniem GT1–2 HCV, u 93% chorych zakażonych GT4 HCV<sup>2</sup> oraz niemal u wszystkich pacjentów z rzadkimi infekcjami GT5–6 HCV. Natomiast, schemat GP12, u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby pozwalał na uzyskanie SVR12 u 98-99% chorych zakażonych GT1–2 HCV oraz u wszystkich chorych z infekcją GT4–6 HCV.

W trudnej do leczenia **podgrupie pacjentów zakażonych GT3 HCV**, zastosowanie schematów GP8 oraz GP12 u chorych uprzednio nieleczonych pozwoliło na uzyskanie SVR12 u 97% badanych, zarówno bez, jak i z marskością wątroby. U pacjentów z zakażeniem GT3 HCV po niepowodzeni wcześniejszej terapii schemat GP16 umożliwił uzyskanie trwałej remisji wirusologicznej u 96% i 94% pacjentów, odpowiednio bez i z wyrównaną marskością wątroby.

Schemat GP12 badano również w populacjach szczególnych, tj.: u chorych z przewlekłą chorobą nerek, w tym poddawanych hemodializie oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki i/lub wątroby. W obu podgrupach GLE/PIB przyczynił się do uzyskania SVR12 u 98% badanych.

### Skuteczność kliniczna GLE/PIB – analiza porównawcza

Wyniki bezpośredniego porównania w oparciu o badanie RCT wskazują, iż u pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby schemat 8-tygodniowego leczenia GLE/PIB posiada co najmniej porównywalną skuteczność z 12-tygodniową terapią oparta na SOF i RBV (98% vs 94%).

Jakościowe zestawienie uśrednionych wyników odnalezionych badań dla poszczególnych technologii wskazuje, iż terapia GLE/PIB posiada porównywalną skuteczność do najefektywniejszych technologii lekowych dostępnych w warunkach polskich w poszczególnych subpopulacjach:

<sup>2</sup> Wynik obarczony niepewnością z powodu niewielkiej liczebności próby



1. U chorych zakażonych GT1 HCV, niezależnie od obecności marskości wątroby, schematy zawierające GLE/PIB prowadziły do uzyskania SVR12 u 99% badanych, podczas gdy skuteczność poszczególnych technologii referencyjnych wahała się w zakresie od 87% (DA24) do 99% (3D12).
2. W podgrupie osób zakażonych GT2 HCV uśrednione prawdopodobieństwo SVR12 wynosiło 98% w przypadku terapii GLE/PIB oraz 91–95% u chorych leczonych w oparciu o połączenie SOF z RBV.
3. U pacjentów z zakażeniem GT3 HCV skuteczność schematów zawierających GLE/PIB mieściła się w zakresie 95-97%, natomiast w przypadku terapii alternatywnych wynosiła 98%, 92% oraz 85%, odpowiednio dla schematów DS12, SPR12 oraz SR24.
4. W podgrupie chorych zakażonych GT4 HCV bez marskości wątroby schemat GP8 umożliwił uzyskanie SVR12 u 93% (43/46) badanych w porównaniu z 82% (9/11) dla terapii SPR24, 90% dla schematu SR24 oraz 97% leczonych 2DR12. Z kolei u pacjentów z GT4 HCV z wyrównaną marskością wątroby schemat GP12 umożliwił uzyskanie trwałej remisji u wszystkich poddanych leczeniu w porównaniu z 96% pacjentów leczonych 2DR12 oraz 88% leczonych SR24.
5. W populacji osób zakażonych rzadkimi postaciami HCV (GT5 i GT6 HCV) każda z ocenianych terapii prowadziła do uzyskania SVR12 niemal u wszystkich pacjentów.
6. W podgrupie osób z przewlekłą chorobą nerek wykazało, iż schemat GP12 umożliwił uzyskanie SVR12 u 98% chorych w porównaniu z 89–100% chorych leczonych OBV/PTV/r±RBV oraz 100% i 95% otrzymujących odpowiednio schematy DA24 oraz GE12.
7. W podgrupie osób po transplantacji wątroby i/lub nerki schemat GP12 posiadał porównywalną skuteczność względem schematów 3DR24, LS12 oraz LSR12 (odpowiednio 98% vs. 97%, 99% oraz 96%) i wyższą względem SR24 (98% vs 67%) (Tabela 48).

Tabela 48.  
Podsumowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności klinicznej

Subpop.	GT HCV	GP8	GP12	GP16	2DR12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12	GE12	GER16	DA24	DS12	SPR12/24	SR12	SR16	SR24
<b>Odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 (%)</b>																					
NC	GT1	99	-	-	-	98	99	96		94	98	-	-	96	-	86	-	-	-	-	-
	GT2	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95	100	88
	GT3	97	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98	96 92	-	-	92 85
	GT4	93	-	-	97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82	-	-	90
CC	GT1	-	99	-	-	-	100		94	-	92	95	95	96	-	86	-	-	-	-	-
	GT2	-	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91	83	100
	GT3	-	97	94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91 85	-	-	79 68
	GT4	-	100	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88
CKD/hem	GT1-6 <sup>a</sup>	-	98	-	-	-	100	93	89	-	-	-	-	95	-	100	-	-	-	-	-
LT/KT (NC)	GT1-4, 6 <sup>a</sup>	-	98	-	100 <sup>b</sup>	-	100 <sup>b</sup>	67	97	-	98		95		-	-	-	-	-	-	-

CC- wyrównana marskość wątroby,

CKD/hem – przewlekła choroba nerek / hemodializa,

LT / KT – przeszczep wątroby / nerek,

NC – nieobecna marskości wątroby,

- schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie dla pacjentów uprzednio nieleczonych,

■ - schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

## Profil bezpieczeństwa

Terapia z zastosowaniem GLE/PIB charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Krótsza, 8-tygodniowa, terapia GLE/PIB przyjmowana przez chorych bez marskości wątroby cechowała się najniższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem (60%) w porównaniu z terapiami 12- i 16-tygodniowymi (71–77%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (13–18%) oraz zmęczenie (11–34%).

GLE/PIB można stosować w 8-tygodniowym schemacie bez dodatku RBV w szerokiej grupie chorych, co znacząco wpływa na polepszenie profilu bezpieczeństwa ocenianej terapii. W badaniu H2H wykazano, iż schemat GP8 stosowany u pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby w porównaniu ze schematem SR12 charakteryzuje się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem oraz epizodów anemii, hiperurykemii oraz podwyższonego stężenia bilirubiny.

W trakcie leczenia GLE/PIB zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u 60–74% pacjentów, podczas gdy skumulowane ryzyko AE dla technologii alternatywnych wynosiło 67–91% w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DSV±RBV, 83% w przypadku OBV/PTV/r+RBV, 66–85% podczas terapii LDV/SOF, 83% w przypadku terapii DA24, 73% dla terapii DS12, 68% dla terapii GE12, 81–92% w przypadku leczenia schematami opartymi na SOF i RBV oraz 95% w trakcie terapii SPR12. Wyniki zebranych dowodów wskazują, iż wydłużenie czasu trwania terapii przeciwwirusowych lub dodanie RBV przyczynia się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, przez co GLE/PIB, jako opcja stosowana w relatywnie krótkich schematach bez RBV, wydaje się technologią o szczególnych walorach w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa.

Korzyści ze stosowania GLE/PIB uwidoczniono również, analizując dane dotyczące ryzyka wystąpienia AE związanych z leczeniem. Zdarzenia te odnotowano u 21% i 25% pacjentów leczonych odpowiednio schematami GP8 i GP12. Numerycznie niższą wartość ryzyka raportowano jedynie w przypadku schematu LS12 (19%), podczas gdy dla pozostałych interwencji odsetek AE związanych z leczeniem wyniósł od 33% dla schematu GE12 do 92% w przypadku terapii SPR12 (Tabela 44).

W populacjach szczególnych (przewlekła choroba nerek/hemodializa oraz pacjenci po przeszczepieniu wątroby i/lub nerki) GLE/PIB posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa, porównywalny z większością ocenianych technologii alternatywnych.

Tabela 49.  
Podsumowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności klinicznej

Subpop.	GT HCV	GP8	GP12	GP16	2DR12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12	GE12	GER16	DA24	DS12	SPR12/24	SR12	SR16	SR24
<b>Odsetek pacjentów raportujących AE ogółem (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	60	71	74	83	67	67	85	91	66	71	82	85	68	-	83	73	95	81	92	89
<b>NC</b>	<b>GT1-6</b>	60	-	77	84	67	66	85	-	66	71	-	-	69	-	-	-	93	84	88	-
<b>CC</b>	<b>GT1-6</b>	-	71	72	81	-	77	-	91	-	63	-	82	62	-	-	-	94	85	88	-
<b>Odsetek pacjentów raportujących SAE (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	1	5	6	2	1	2	2	5	2	2	7	2	3	4	5	1	3/5	3	4	5
<b>NC</b>	<b>GT1-6</b>	1	-	5	1	1	2	2	-	2	2	-	-	3	-	4	1	1/5	3	2	0
<b>CC</b>	<b>GT1-6</b>	-	5	7	4	-	2	-	5	-	1	-	3	3	-	10	-	2	5	6	0
<b>Odsetek pacjentów raportujących AE związane z leczeniem (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	21	25	-	-	-	-	-	-	-	19	-	57	33	76	-	-	92	58	77	-
<b>NC</b>	<b>GT1-6</b>	21	-	-	-	-	-	-	-	-	20	-	-	33	-	-	-	93	64	79	-
<b>CC</b>	<b>GT1-6</b>	-	25	-	-	-	-	-	-	-	27	-	57	32	-	-	-	94	69	72	-
<b>Odsetek pacjentów raportujących ból głowy (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	13	13	14	33	21	22	32	31	14	18	24	23	13	19	20	14	35/30	19	32	27
<b>NC</b>	<b>GT1-6</b>	13	-	18	36	21	22	32	-	14	13	-	-	8	-	17	16	53/30	9	-	-
<b>CC</b>	<b>GT1-6</b>	-	13	13	25	-	18	-	31	-	30	-	22	11	-	5	-	-	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów raportujących zmęczenie (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	11	16	29	24	17	18	31	47	19	18	24	37	16	30	19	18	50/51	31	41	30
<b>NC</b>	<b>GT1-6</b>	11	-	18	26	17	17	31	-	19	19	-	-	16	-	0	16	37/50	10	-	-
<b>CC</b>	<b>GT1-6</b>	-	16	34	21	-	22	-	47	-	10	-	11	17	-	0	-	-	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów raportujących nudności (%)</b>																					
<b>Ogółem<sup>a</sup></b>	<b>GT1-6</b>	5	6	-	13	6	6	21	20	7	9	11	18	9	17	11	12	30/34	18	18	16

Subpop.	GT HCV	GP8	GP12	GP16	2DR12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12	GE12	GER16	DA24	DS12	SPR12/24	SR12	SR16	SR24
NC	GT1-6	5	-	-	14	6	6	21	-	7	10	-	-	11	-	-	9	39/34	5	-	-
CC	GT1-6	-	6	-	10	-	7	-	20	-	0	-	44	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów raportujących anemie (%)</b>																					
Ogółem <sup>a</sup>	GT1-6	0	6	-	15	-	<1	5	10	1	1	<1	10	1	16	0	0	23/25	11	4	11
NC	GT1-6	0	-	-	-	-	1	5	-	1	<1	0	-	1	-	0	0	31/25	30	-	-
CC	GT1-6	-	6	-	15	-	0	-	10	-	0	0	-	6	-	0	-	-	-	-	-

a) Wynik ogółem obliczono dla wszystkich badań w tym reprezentujących populację NC, CC oraz populacje mieszane bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych podgrup. Z tego powodu prezentowana wartość ogółem nie zawsze stanowi uśrednienie wartości dla NC oraz CC,  
 CC- wyrównana marskość wątroby,  
 CKD/hem – przewlekła choroba nerek / hemodializa,  
 LT / KT – przeszczep wątroby / nerek,  
 NC – nieobecna marskość wątroby,  
 - schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie dla pacjentów uprzednio nieleczonych,  
 - schemat wskazany lub dostępne dowody wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii,

## 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 powikłań wątrobowych (tj. niewyrównanej marskości, HCC) i zgonu), a więc klinicznie istotnych punktów końcowych . [232–236]
2. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi (z wyjątkiem porównania GP8 vs SR12 u osób zakażonych GT2 HCV), jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem większości 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 znikome prawdopodobieństwo samorzutnych remisji w przebiegu przewlekłego WZW C.
3. Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.
4. Z uwagi na małą liczebność grupy z zakażeniem GT5 lub 6 HCV we włączonych badaniach wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz technologii alternatywnych w tej podgrupie chorych było ograniczone. Mała liczebność grupy z GT5/6 HCV odzwierciedla jednak niewielką populację chorych zainfekowanych tymi genotypami.
5. W niektórych badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej schemat dawkowania RBV był zgodny z ChPL obowiązującym w Japonii, który z kolei różni się od schematów zalecanych na terenie UE.
6. Nie odnaleziono badań oceniających GLE/PIB w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak podkreślić, iż warunki terapii przewlekłego WZW C w Polsce posiadają szereg cech wspólnych z badaniami eksperymentalnymi (selekcja pacjentów w oparciu o predefiniowane kryteria kwalifikacji, regularne monitorowanie skuteczności i tolerancji terapii w trakcie leczenia, ostateczna ocena skuteczności po 12 tygodniach od zakończenia przyjmowania leku – SVR12), dlatego można przypuszczać, iż oszacowania efektywności uzyskane w badaniach eksperymentalnych będą odpowiadać wynikom uzyskiwanym w polskiej praktyce klinicznej.

## 11. DYSKUSJA

Niniejsza analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa preparatu Maviret, stanowiącego jednorazowe połączenie dwóch substancji o działaniu przeciwwirusowym: glekaprewiru oraz pibrentaswiru, w leczeniu chorych na przewlekłe WZW C, zakażonych GT1-6 HCV, w porównaniu z technologiami dostępnymi w polskiej praktyce klinicznej.

Preparat Maviret jest lekiem o pangenotypowym potencjale podawanym bez innych produktów leczniczych w całym zakresie wskazań oraz stosowanym wyłącznie przez 8-tygodni w szerokiej grupie pacjentów, który 26 lipca 2017 roku decyzją Komisji Europejskiej został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego dowolnym genotypem HCV (GT1–6 HCV). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Maviret będzie więc stanowił pierwszą opcję umożliwiającą leczenie większości dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłe WZW C w Polsce, przez co znacznie poszerzy dostępne spektrum terapii, zwłaszcza u chorych zakażonych HCV o genotypach innych niż GT1 i GT4, u których liczba aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wydaje się niewystarczająca. Niewątpliwą korzyścią leku Maviret jest schemat podawania, który zakłada skróconą, 8-tygodniową terapię w szerokim zakresie wskazań, obejmującym chorych bez marskości wątroby, zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, opartych na PegIFN i/lub skojarzenia SOF. Ponadto, lek stosuje się bez RBV, której dodatek przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowych. W praktyce klinicznej technologia umożliwiająca eliminację RBV oraz skrócenie terapii może w sposób bezpośredni przyczynić się do poprawy tolerancji terapii oraz stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*), co w konsekwencji może wpływać również na skuteczność terapii.

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona z uwzględnieniem minimalnych wymogów dla analiz HTA zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT. [237] Populacja docelowa określona została w oparciu o ChPL Maviret, przy uwzględnieniu wskazań refundacyjnych zaproponowanych w projekcie programu lekowego. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o aktualny status refundacyjny w przedmiotowym wskazaniu, a ich zakres obejmuje wszystkie najnowsze i najefektywniejsze technologie refundowane o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, przez co w sposób pełny odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. Oszacowanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz technologii alternatywnych przeprowadzono w oparciu o badania naukowe o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności. Maviret jest nową technologią, dla której nie zostały jeszcze przeprowadzone badania obserwacyjne, co potwierdzono w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, dlatego wnioskowanie oparto wyłącznie o badania o charakterze eksperymentalnym.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. Program badawczy dla GLE/PIB obejmował zakażonych różnymi genotypami HCV (GT1-6), a skuteczność i bezpieczeństwo technologii testowano w różnych konfiguracjach w zależności od genotypu HCV, historii wcześniejszego leczenia<sup>3</sup> oraz obecności wyrównanej marskości wątroby. Do badań nie włączano natomiast pacjentów z koinfekcją HBV, zakażonych HCV o mieszanych genotypach, a także pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Dwie prace obejmowały szczególne populacje pacjentów, tj. chorych z zaawansowaną chorobą nerek (EXPEDITION-4) oraz po przeszczepieniu wątroby lub nerki (MAGELLAN-2). Jedno badanie (CERTAIN-2) zostało zaprojektowane do bezpośredniego porównania schematu GP8 ze schematem SR12 w populacji osób zakażonych GT2 HCV. Żadne z pozostałych badań nie zawierały bezpośrednich porównań z technologiami opcjonalnymi, jak również nie pozwalały na przeprowadzenie formalnego, ilościowego porównania pośredniego z uwagi na brak wspólnych grup referencyjnych.

Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnych, wybranych jako komparatory dla GLE/PIB, oceniona została łącznie w 69 badaniach eksperymentalnych. W odnalezionych pracach oceniane technologie testowano w szerokiej grupie pacjentów, obejmującej chorych zakażonych GT1–6 HCV, wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z marskością wątroby oraz bez marskości. Odnaleziono również prace przeprowadzone w populacjach szczególnych, tj. u chorych z przewlekłą chorobą nerek i u pacjentów po przeszczepach wątroby i/lub nerek.

Skuteczność kliniczną we wszystkich odnalezionych badaniach oceniano w oparciu o odsetek osób uzyskujących trwałą remisję wirusologiczną, zdefiniowaną jako brak wykrywalnej wirerii za pomocą metod diagnostycznych o wysokiej czułości, utrzymującą się przez 12 lub 24 tygodnie od zakończenia terapii (SVR12 lub SVR24). Oceniany parametr opiera się na wynikach pomiarów laboratoryjnych, przez co 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 wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. [232–236] Tym samym SVR12 jest surogatem klinicznie istotnych korzyści wynikających bezpośrednio z eliminacji czynnika etiologicznego przewlekłego WZW C z organizmu chorego. Mając na uwadze znaczenie biologiczne uzyskania trwałej remisji wirusologicznej oraz materiał dowodowy wskazujący na jej związek z ustąpieniem stanu zapalnego narządu oraz redukcją ryzyka odległych powikłań przewlekłego WZW C, Europejska Agencja Leków (EMA) zajmująca się rejestracją leków w Unii Europejskiej (EMA) rekomenduje wykorzystanie SVR12 jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych dla terapii lekowych przewlekłego WZW C. [238, 239] Uwzględniając fakt, iż WZW C jest chorobą o charakterze przewlekłym, której konsekwencje kliniczne pojawiają się po wielu latach, należy podkreślić, iż

---

<sup>3</sup> Pacjenci nowo zdiagnozowani lub chorzy, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem PegIFN/IFN ± RBV, SOF + RBV ± PegIFN nie przyniosła oczekiwanych efektów



konstruowanie badań ukierunkowanych na powikłania wątrobowe byłoby nieetyczne, gdyż narażałoby pacjentów z grupy kontrolnej na stosowanie nieskutecznych lub mniej skutecznych terapii, a ponadto odsuwałoby w czasie możliwość rejestracji skutecznych leków. Wykorzystanie SVR12 jako pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności umożliwia przeprowadzenie badań klinicznych najwyższej wiarygodności i wdrożenie efektywnych technologii do praktyki klinicznej bez nieuzasadnionej zwłoki.

Maviret jest pierwszą technologią spełniającą łącznie 3 istotne kryteria: 1) posiada aktywność wobec wszystkich powszechnie występujących genotypów HCV, 2) pozwala na całkowitą eliminację RBV z terapii oraz 3) przyczynia się do skrócenia terapii do 8 tygodni u zdecydowanej większości chorych. Dotychczas 8-tygodniowa terapia możliwa była jedynie przy wykorzystaniu terapii LDV/SOF oraz OBV/PTV/r+DSV, przy czym w obu przypadkach były to jedynie opcje alternatywne dla podstawowych 12-tygodniowych schematów i przeznaczone wyłącznie dla pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby, zakażonych wybranymi genotypami HCV<sup>4</sup>. [240, 241] Z kolei charakterystyka leku Maviret zakłada, iż terapia 8-tygodniowa stanowi podstawowy schemat leczenia chorych bez marskości wątroby, zarówno uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem PegIFN/IFN ± RBV, SOF + RBV ± PegIFN.<sup>5</sup> Dłużej trwające schematy podawania GLE/PIB dedykowane są natomiast pacjentom z wyrównaną marskością wątroby niezależnie od wcześniejszej terapii, u których znajduje zastosowanie schemat 12-tygodniowy, a także chorym zakażonym GT3 HCV, dla których opcję z wyboru stanowią schematy 12- oraz 16-tygodniowe, odpowiednio w przypadku osób bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby. Dla porównania, aktualnie dostępne w Polsce leczenie pacjentów z infekcją GT3 HCV obejmuje terapie trwające od 12 do 24 tygodni, wymagające równoczesnego podawania RBV lub RBV i PegIFN, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. [242–244] GLE/PIB pozwala więc na znaczące uproszczenie i skrócenie terapii w porównaniu ze stosowanymi aktualnie opcjami, dzięki czemu może się przyczynić do redukcji obciążenia pacjentów terapią i pozwalać na uzyskanie jeszcze lepszych efektów terapeutycznych poprzez poprawę *compliance*, a także zmniejszenie kosztów monitorowania terapii.

Dostępne obecnie w ramach programu lekowego terapii przeciwko WZW C cechują się stosunkowo wysoką skutecznością przekraczającą 90%, a w niektórych genotypach sięgającą nawet 98-99% (Rozdz. 5), natomiast problemem pozostają nadal działania niepożądane, których ryzyko związane jest z koniecznością równoczesnego podawania RBV, a w niektórych przypadkach PegINFα.

Zebrane dowody naukowe dla GLE/PIB wskazują, że oceniana interwencja nie odbiega skutecznością od najskuteczniejszych dostępnych obecnie terapii w Polsce. Podstawowy **8-tygodniowy schemat podawania GLE/PIB** prowadził do uzyskania SVR12 u 97-99% pacjentów zakażonych GT1-4 HCV oraz u 93% pacjentów z zakażeniem GT4 HCV (oszacowanie oparte na niewielkiej liczbie próbie n/N = 43/46) bez marskości oraz niemal u wszystkich badanych z rzadkimi infekcjami wywołanymi

<sup>4</sup> GT1,4-6 w przypadku LDV/SOF oraz GT1b w przypadku OBV/PTV/r+DSV

<sup>5</sup> za wyjątkiem pacjentów z zakażeniem GT3 HCV

GT5-6 HCV. Z kolei dłuższy **12-tygodniowy schemat leczenia** prowadził do uzyskania SVR12 u 98% chorych z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT1 i GT2 HCV oraz u wszystkich badanych z zakażeniem GT4–6 HCV. W subpopulacji chorych z zakażeniem GT3 HCV, uznawanej za trudną do leczenia, schemat GP12 prowadził do uzyskania SVR u 97% nowo zdiagnozowanych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, z kolei schemat GP16 stosowany u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii umożliwił uzyskanie trwałej remisji wirusologicznej u około 95% pacjentów.

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono badań dla GLE/PIB przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co związane jest z faktem, iż oceniana interwencja jest nową technologią, która niedawno usyskała dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej oraz USA. Oszacowanie efektywności terapii przeciwwirusowej jedynie w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych wydaje się nie stanowić istotnego ograniczenia niniejszej analizy, gdyż w warunkach polskich leczenia przewlekłego WZW C odbywa się w ramach programów lekowych, w warunkach podobnych do stosowanych w ramach eksperymentalnych prób klinicznych. Pacjenci włączani do programu lekowego muszą spełniać odpowiednie, predefiniowane kryteria włączenia, po czym otrzymują określoną, dostępną w programie terapię. Poziom wirerii i tolerancja przyjmowanego leczenia są ściśle i regularnie monitorowane w trakcie leczenia, a ostateczna skuteczność leczenia oceniana jest w ściśle określonym okresie od zakończenia terapii, podobnie jak ma to miejsce w badaniach klinicznych. [245] Można więc przypuszczać, że efekty terapii w praktyce klinicznej w Polsce będą zbliżone do tych, które uzyskano w badaniach eksperymentalnych. Potwierdzeniem tych założeń są wyniki badań obserwacyjnych oceniających skuteczność rzeczywistą dostępnych na rynku terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. [57, 246–253] Wyniki polskiego badania EpiTer obejmującego dane pochodzące z 29 ośrodków krajowych, zbierane w latach od 2013 do 2016 wskazują, iż efektywność dwóch najczęściej stosowanych w polskiej praktyce klinicznej terapii przeciw przewlekłemu WZW C jest niemal identyczna z oszacowaniami z badań eksperymentalnych i wynosi 98% SVR12 w przypadku OBV/PTV/r+DSV±RBV oraz 94% dla LDV/SOF±RBV. [247]

Wyniki badań pierwotnych wskazują, iż GLE/PIB posiada korzystny profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku podstawowego, 8-tygodniowego, schematu leczenia, dla którego odsetek AE ogółem był niższy niż w przypadku 12- i 16-tygodniowych schematów leczenia (60% vs 71-77%). Dla każdego z ocenianych schematów GLE/PIB do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy (13-18%) oraz zmęczenie (11-34%).

W bezpośrednim porównaniu wykazano, że podstawowy 8-tygodniowy schemat GLE/PIB rzadziej niż schemat złożony z sofosbuwiru i rybawiryby (SR12) powodował AE ogółem (48% vs 76%), w tym AE związane z przyjmowanym leczeniem (18% vs 50%), epizody anemii (0% vs 35%), hiperurykemię (0% vs 7%), oraz podwyższony poziom bilirubiny (1% vs 15%). [5] Badanie przeprowadzono wprawdzie w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV, aczkolwiek biorąc pod uwagę, że profil bezpieczeństwa terapii nie zależy od typu wirusa, uzyskane wyniki można ekstrapolować na szerszą populację osób leczonych z wykorzystaniem SOF, przy czym w pozostałych genotypach schematy oparte na SOF cechują się dłuższym czasem leczenia lub obecnością PegINFα (SR24 lub SPR12-

24), a zatem przewaga schematu GP8 w tych subpopulacjach byłaby najpewniej jeszcze większa. Wydaje się zatem, że dzięki skróceniu terapii oraz eliminacji RBV schematy oparte na GLE/PIB zapewniają korzystną alternatywę dla obecnie dostępnych terapii przeciwko WZW C.

Podsumowując, GLE/PIB jest pierwszą terapią, która łączy wysoką skuteczność względem wszystkich istotnych genotypów HCV, możliwość całkowitej eliminacji RBV z terapii, stosunkowo krótki czas leczenia oraz prosty schemat dawkowania w szerokiej grupie chorych, w tym również u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wyniki badań pierwotnych potwierdzają, iż GLE/PIB stanowi opcję o skuteczności porównywalnej do najefektywniejszych dostępnych terapii przeciwwirusowych, a przy tym jest znacznie lepiej tolerowany, co poprzez poprawę compliance może dodatkowo wpływać na poprawę skuteczności terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej.

## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 50.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.2	25
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [1]	
1. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [1]	
2. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2.4 A.1	26 167
3. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	20
4. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	8	135
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2 A.2	20 171
5. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2 A.2	20 171
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
3. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2.1	20
6. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	29
7. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A.1	167
8. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	29
9. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2 A.2	34 171
10. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, 5, 6 A.4	96, 103, 116 352
11. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	7	134
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nd	nd

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Łukomska E, Barchańska M, Wyrzykowska A, Wypyszewska J, Balakowska A, Ryś P. (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Maviret 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). Wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration Dostęp: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
4. Chayama K. CERTAIN-1: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *EASL*; 2017.
5. Chayama K. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis (CERTAIN-I, CERTAIN-II). *EASL*; 2017.
6. Zeuzem S. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with Glecaprevir/Pibrentasvir (formerly ABT-493/ABT-530) in HCV Genotype 1 Infected Patients with or without HIV-1 Co-infection and without Cirrhosis. *AASLD*; 2016.
7. Zeuzem S. (2016) ENDURANCE-1 Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1 without cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=129>.
8. Forns X. (2017) EXPEDITION-I Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1, 2, 4, 5 or 6 with compensated cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=152>.
9. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, i in. (2017) Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*.
10. Forns X. EXPEDITION-I: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis. *EASL*; 2017.
11. Rockstroh JK. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: The EXPEDITION-2 Study. *EASL*; 2017.
12. Rockstroh. (2017) EXPEDITION-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV co-infection. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=147>.
13. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, i in. (2017) Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J. Hepatol*.
14. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, Wyles DL, Hassanein T, Aguilar H, Maliakkal B, Liu R, Lin C-W, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. (2016) High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 151(4):651–659.e1.
15. Gane EJ. High Efficacy and Favourable Safety of ABT-493 + ABT-530 Co-Administration for 12 Weeks in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis (SURVEYOR-I). *EASL*; 2016; *Przegląd Epidemiologiczny*.
16. Poordad F. (2016) SURVEYOR-I Study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotype 1, 4, 5, 6 – Phase II. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=107>.
17. NCT02243280. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243280>.
18. Poordad F. (2016) SURVEYOR-II study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotypes 2 or 3 – Phase II. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=109>.
19. Gane E. (2016) SURVEYOR-II study – Part 2 in cirrhosis: Glecaprevir + Pibrentasvir in genotypes 1 or 3. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=145>.
20. Wyles D. (2016) SURVEYOR-II study – Part 3: glecaprevir/pibrentasvir ± RBV in genotype 3 with treatment experience and/or cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=140>.
21. Hassanein. (2016) SURVEYOR-II Study - Part 4: glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in genotype 2, 4, 5 or 6. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=141>.
22. Hassanein T. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir [ABT493+ABT530] Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration. *AASLD*; 2016.

23. Wyles D. SURVEYOR-II, PART 3: EFFICACY AND SAFETY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (ABT-493/ABT-530) IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 3 INFECTION WITH PRIOR TREATMENT EXPERIENCE AND/OR CIRRHOSIS. *AASLD*; 2016.
24. Muir A. HIGH SVR RATES WITH ABT-493 + ABT-530 CO-ADMINISTERED FOR 8 WEEKS IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 3 INFECTION. *EASL*; 2016.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Open-Labelled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. NCT01260350. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1&sect=X4301256> (17.11.2015).
29. 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.
30. 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-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383(9916):515–523.
31. 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> (21.6.2017).
32. Lawitz. LONESTAR Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1 - Phase II.
33. Lawitz E. A Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir Is Highly Effective in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Genotype 1 HCV-Infected Patients: Results from the LONESTAR and ELECTRON Phase 2 Studies. *HEPDART*; .
34. Kohli A. (2015) Virological response after 6 week triple drug regimens for hepatitis C: a proof of concept phase 2A cohort study. *Lancet* 385(9973):1107–1113.
35. Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01878799> (21.6.2017).
36. Osinusi A. NIAID ERADICATE Study: LDV/SOF for genotype 1 in HIV co-infection. 2015.
37. 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.
38. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701401?term=NCT01701401&rank=1>.
39. Afdhal N. ION-1 Study: LDV/SOF ± RBV for genotype.
40. Mangia A. All Oral Fixed-Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir With Or Without Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve Genotype 1 HCV-Infected Patients: the Phase 3 ION-1 Study. *EASL*; 04 2014.
41. 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.
42. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286>.
43. Afdhal N. ION-2 Study: LDV/SOF ± RBV for pre-treated genotype 1.
44. Afdhal N. 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*; 04 2014.
45. 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. *New England Journal of Medicine* 370(20):1879–1888.

46. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01851330?term=NCT01851330&rank=1>.
47. Kowdley K. ION-3 Study: LDV/SOF ± RBV for naïve genotype 1. 2014.
48. 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. *New England Journal of Medicine* 373(8):705–713.
49. 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. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073656>.
50. Naggie S. (2015) ION-4 Study: LDV/SOF in HIV co-infection. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=64>.
51. 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.
52. Kohli A. SYNERGY GT1 Study: LDV/SOF ± (GS-9669 or GS-9451) in genotype 1. 2015.
53. 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.
54. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01975675?term=NCT01975675&rank=1&sect=X40156#othr>.
55. Mizokami M. LDV-SOF Japanese Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1 in Japanese (GS-US-337-0113). <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=123>; 2015.
56. 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. *Hepatol Int* 10(6):947–955.
57. 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.
58. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021656>.
59. Shulman N. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection - Study Results - SAPPHERE I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01716585?term=sapphire+i+hcv&rank=1>.
60. 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. *New England Journal of Medicine* 370(17):1594–1603.
61. Feld J. SAPPHERE-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-naïve adults with hepatitis C virus genotype 1. *EASL*; 04 2014.
62. Feld J. SAPPHERE-I Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin for genotype 1. 2014.
63. Enejosa J. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults - Study Results - SAPPHERE II.
64. Zeuzem S. SAPPHERE-II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for genotype 1 with failure to PEG-IFN + RBV. 2014.
65. 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.
66. Zeuzem. SAPPHERE-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*; 04 2014.
67. Andreone P. PEARL II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for HCV genotype 1b.
68. 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 - Study Results - PEARL II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01674725?term=pearl+ii+hcv&rank=1>.
69. 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.
70. 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*; 5 2014.
  71. Cohen D. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection - Study Results - PEARL III. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01767116?term=Pearl+iii+hcv&rank=1>.
  72. Ferenci P. PEARL-III and IV Studies: ombitasvir / paritaprevir /ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for HCV genotype 1. 2014.
  73. 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.
  74. 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>.
  75. 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.
  76. 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.
  77. Poordad F. TURQUOISE-II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin for HCV with cirrhosis.
  78. 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 - Study Results - TURQUOISE-II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01704755?term=TURQUOISE-+ii+hcv&rank=1>.
  79. 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. *New England Journal of Medicine* 370(21):1973–1982.
  80. 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*; .
  81. 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.
  82. Feld JJ. TURQUOISE-III Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir for genotype 1b with cirrhosis.
  83. 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>.
  84. 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.
  85. 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>.
  86. 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 - Study Results - MALACHITE II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01854528?term=01854528&rank=1>.
  87. 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>.
  88. 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* 2(7):494–500.



89. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, Feld JJ, Moreno C, Zeuzem S, Ferenci P, Yu Y, Redman R, Pilot-Matias T, Mobashery N. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(1):25–35.
90. A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (AGATE-1; NCT02265237). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265237>.
91. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, Soliman R, Mohey MA, Allam N, Zayed N, Asselah T, Hall C, Redman R, Mobashery N, Doss W. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(1):36–44.
92. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. (2015) Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 385(9986):2502–2509.
93. A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I; NCT01685203).
94. 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.
95. Sulkowski i inni. (2015) A randomized controlled trial of sofosbuvir/GS-5816 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. [Abstrakt 205]. *Hepatology* (62):313A.
96. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, Riad J, Mikhail S, Kersey K, Jiang D, Massetto B, Doehle B, Kirby BJ, Knox SJ, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J. Hepatol.* 62(5):1040–1046.
97. Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (Ruane 2015; NCT01713283). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01713283>.
98. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, Samir W, Hammad R, Kersey K, Jiang D, Doehle B, Knox SJ, Massetto B, McHutchison JG, Esmat G. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J. Hepatol.* 63(3):581–585.
99. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 312(4):353–361.
100. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. NCT01667731.
101. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, Massetto B, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard D, Subramanian GM, McHutchison JG, Puoti M, Rockstroh JK, i in. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 385(9973):1098–1106.
102. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults (PHOTON-2; NCT02021643). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021643>.
103. Lai CL. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for 12, 16 or 24 weeks results in sustained virologic response over 97% in genotype 1 and 6 HCV infection in Hong Kong.
104. Foster GR. Sofosbuvir + peginterferon/ribavirin for 12 weeks vs sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: The boson study. [Abstract LO5]. *J. Hepatol.* (62):S259.
105. SOF (Sovaldi®) +RBV for 16 or 24 Weeks and SOF+RBV+Peg-IFN for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection NCT01962441.
106. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, Brainard DM, Massetto B, Lin M, Han B, McHutchison JG, Subramanian GM, Cooper C, Agarwal K, i in. (2015) Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 149(6):1462–1470.
107. A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 or 3

- Chronic HCV Infection (BOSON; EudraCT 2013-002641-11). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002641-11/GB>.
108. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1993–2001.
  109. Hezode C. High sustained response rates with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3 infection: The valence trial. [Abstract 733]. *Hepatol. Int.* (8):.
  110. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, Reesink HW, Weiland O, Nader F, Hunt SL. (2014) Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J. Hepatol.* 61(2):228–234.
  111. Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. NCT01682720. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1>.
  112. Isakov V. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther.*
  113. Zhdanov K. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. *Hepatol. Int.* (9):S:52.
  114. Zhdanov K,. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. *APASL*; marzec 2015; Istanbul, Turkey. .
  115. Chulanov V. Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients With Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection. *Hepatology* (60):676A–677A.
  116. Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. NCT01896193. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01896193?term=01896193&rank=1>.
  117. Shah S. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV infection in India. *Hepatol. Int.* 10(1):S15.
  118. Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection NCT02074514. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074514?term=NCT02074514&rank=1>.
  119. Shah SR, Chowdhury A, Mehta R, Kapoor D, Duseja A, Koshy A, Shukla A, Sood A, Madan K, Sud R, Nijhawan S, Pawan R, Prasad M, Kersey K, Jiang D, i in. (2016) Sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 3 infection in India. *J. VIRAL HEPATITIS, Journal of viral hepatitis, Journal of viral hepatitis*.
  120. Ahn SH, Lim YS, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, Kim JH, Yoon SK, Yim HJ, Tak WY, Han SY, Yang JC, Mo H, Mathias A, Han L, i in. (2016) A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 2 hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.* 23(5):358–365.
  121. Kao J-H, Chien R-N, Chang T-T, Peng C-Y, Hu T-H, Lo G-H, Wang H-Y, Chen J-J, Yang JC, Knox SJ, Han L, Mo H, Mathias A, Brainard DM, Sheen I-S, i in. (2016) A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in Taiwanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 36(8):1101–1107.
  122. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, i in. (2013) Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *New England Journal of Medicine* 368(20):1867–1877.
  123. Jacobson. FUSION Study: SOF + RBV (12 vs 16 weeks) for HCV genotypes 2 and 3.
  124. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, i in. (2013) Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine* 368(20):1878–1887.
  125. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, i in. (2014) Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J. Viral Hepat.* 21(11):762–768.
  126. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2015) Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 61(3):769–775.
  127. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. (LONESTAR-2; NCT01808248). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248?term=nct01808248&rank=1>.
  128. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, Dejesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, i in. (2013) Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with

- genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 13(5):401–408.
129. Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients (PROTON; NCT01188772). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01188772?sect=X30156#evnt>.
  130. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Gonzalez M, Rodriguez-Orengo J. (2015) Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 68(5):543–549.
  131. Part A: Drug Interaction Study of Sofosbuvir and Antiretroviral Therapy (ART) Combinations in HIV and Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients. Part B: Efficacy and Safety of Sofosbuvir for 12 Weeks in HIV/HCV Co-infected Patients. (Rodriguez-Torres 2015; NCT01565889).
  132. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, Kileng H, Koklu S, Gerstoft J, Urbanek P, Flisiak R, Leiva R, Kazenaite E, Prinzing R, i in. (2016) Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 65(6):1112–1119.
  133. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 1, 4 or 6 Infection (C-EDGE; NCT02358044). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02358044>.
  134. Sperl. C-EDGE HEAD 2 HEAD - Efficacy and safety of Elbasvir/Grazoprevir versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin in Treatment NAive and Prior PR Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1 or 4 infection. NATAP. 2015.
  135. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, i in. (2013) Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 381(9883):2100–2107.
  136. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC; NCT01329978).
  137. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen B-YT, i in. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2(8):e319-327.
  138. Rockstroh JK. C-EDGE co-infected: Phase 3 study of grazoprevir/elbasvir in patients with HCV/HIV. *J. Hepatol.* (62):S675.
  139. Arduino JM. (2015) C-EDGE co-infection: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naive patients with HCV/HIV co-infection. *Hepatology* (62):572A–573A.
  140. Jurgen. C-EDGE COINFECTION: PHASE 3 STUDY OF GRAZOPREXIR/ELBASVIR IN PATIENTS WITH HCV/HIV.
  141. C-EDGE Co-Infected: final results from Phase 3 Study of elbasvir / grazoprevir in Patients with HCV/HIV.
  142. (2015) Corrections. *The Lancet HIV* 2(10):e416.
  143. Rockstroh JK. (2015) High efficacy of grazoprevir/elbasvir in HCV genotype 1, 4 and 6-infected patients with HIV co-infection: The phase 3 CEDGE co-infection study. *J. Int. AIDS Soc.* (18):42.
  144. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus in Participants Who Are Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus:C-EDGE CO-INFN (MK-5172-061). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662?term=02105662&rank=1>.
  145. Kwo PY, Gane E, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran SD, Stryczak P, Lin L, Gress JO, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. (2015) Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir ± Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Patients With HCV G1, G4, or G6 Infection Who Previously Failed Peginterferon/RBV: C-EDGE Treatment-Experienced Trial. *Gastroenterology* 148(4):S-1194-S-1195.
  146. Merck sharp & Dohme. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) With or Without Ribavirin for Participants With Hepatitis C Genotype 1, 4, or 6 Infections Who Have Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon + Ribavirin (MK-5172-068). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=02105701&rank=1>.
  147. Kwo. EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREXIR/ELBASVIR +/- RBV FOR 12 OR 16 WEEKS IN PATIENTS WITH HCV G1, G4 OR G6 INFECTION WHO PREVIOUSLY FAILED PEGINTERFERON/RBV: C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED.
  148. Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S, Stryczak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, i in. (2017) Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 152(1):164–175.e4.

149. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen B-Y, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterson JR. (2015) Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(1):1–13.
150. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros P, Ari ZB, Zhao Y, Brown D, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Butterson J, Martin E. (2016) Final SVR24 Data From the Phase 3 C-EDGE Treatment-Naïve Study of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Patients with Chronic HCV Genotype 1, 4 or 6 Infection. *Journal of Hepatology* 64(2):S821.
151. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, Brown D, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Butterson J. (2015) The phase 3 C-EDGE treatment-naïve (TN) study of a 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/ elbasvir (EBR, MK-8742) in patients with chronic HCV genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. *Journal of Hepatology* 62:S213.
152. Arduino. C-EDGE TN: Impact of 12-Week Oral Regimen of Elbasvir (EBR, MK-8742) / Grazoprevir (GZR, MK-5172) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT) 1, 4, or 6 Infection.
153. Arduino JM. (2015) C-EDGE TN: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/Elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus (HCV) genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. *Hepatology* (62):565A–566A.
154. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Combination Regimen for Treatment-Naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=5172%3D060&rank=1>.
155. Zeuzem. Final SVR24 Data from the Phase 3 C-EDGE Treatment-Naïve Study of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection.
156. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, Bronowicki J-P, Lester L, Sievert W, Ghalib R, Balart L, Sund F, Lagging M, Dutko F, i in. (2015) Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 385(9973):1075–1086.
157. Lawitz E. High efficacy and safety of the all-oral combination regimen, MK-5172/MK-8742-RBV for 12 weeks in HCV genotype 1 infected patients: The C-WORTHY study. *Hepatology Int.* (8):S163–S164.
158. Black S, Pak I, Ingravallio P, McMonagle P, Chase R, Shaughnessy M, Hwang P, Haber B, Harrigan PR, Brumme C, Howe AYM. (2015) Resistance analysis of virologic failures in Hepatitis C genotype 1 infected patients treated with grazoprevir/elbasvir +/- ribavirin: The C-worthy study. *Journal of Hepatology* 62:S677–S678.
159. Hezode C. Safety and efficacy of the all-oral regimen of MK-5172/MK-8742 + ribavirin in treatment-naïve, non-cirrhotic patients with hepatitis c virus genotype 1 infection: The C-worthy study. *J. Hepatol.* 60(1):S5.
160. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, i in. (2015) Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet* 385(9973):1087–1097.
161. Sulkowski MS. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 + MK-8742 + ribavirin in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected treatment-naïve, non-cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: The C-worthy study (final results, parts a and b). *Hepatology* (60):318A–319A.
162. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, Nahass R, DeJesus E, Shaughnessy M, Hwang P, Wahl J, Robertson MN, Haber B. (2014) EFFICACY AND SAFETY OF THE ALL-ORAL REGIMEN, MK-5172/MK-8742 +/- RBV FOR 12 WEEKS IN GT1 HCV/HIV CO-INFECTED PATIENTS: THE C-WORTHY STUDY. *Journal of Hepatology* 60(1):S26.
163. Lawitz. High Efficacy and Safety of the All-Oral Combination Regimen, MK-5172 / MK-8742 ± RBV for 12 Weeks in HCV Genotype 1 Infected Patients: The C-WORTHY Study.
164. A Study of the Combination Regimen Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-035). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717326?term=c-worthy&rank=1>.
165. Kawada N. (2015) Efficacy, safety and pharmacokinetics of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) In hepatitis C genotype 1 infected non-cirrhotic japanese patients (phase 2 portion in phase 2/3 combined study). *Hepatology* (62):559A.
166. Kawada. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Hepatitis C Genotype 1 Infected Non-cirrhotic Japanese Patients (Phase 2 Portion in Phase 2/3 Combined Study).
167. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, Itoh Y, Mochida S, Toyoda H, Yoshiji H, Takaki S, Yatsuzuka N, Yodoya E, Iwasa T, Fujimoto G, i in. (2017) The combination of elbasvir and

- grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 52(4):520–533.
168. Itoh Y. Prevalence and Impact of Baseline Resistance-Associated Variants on the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients. NATAP.
  169. Suzuki F. Final Results From Phase 3 Portion in Phase 2/3 Study of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients.
  170. Study of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-058). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203149?term=02203149&rank=1>.
  171. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JCJ, Henn S, Hinesroza F, Huynh C, McDonald C, Mills A, i in. (2015) Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine* 373(8):714–725.
  172. A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. NCT02032888.
  173. Nelson D, Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros P, Thuluvath P, Younes Z, Bennett M, Ghalib R, Ruane PJ, Tong M, Bhore R, Yin PD, Noviello S, i in. (2015) All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-experienced patients infected with HCV genotype (GT) 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. *Journal of Hepatology* 62:S624.
  174. Nelson D, Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros PJ, Thuluvath PJ, Younes ZH, Bennett M, Ghalib R, Ruane PJ, Tong MJ, Bhore R, Yin PD, Noviello S, i in. (2015) All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir (DCV) and Sofosbuvir (SOF) in Treatment-Experienced Patients Infected With HCV Genotype (GT) 3: A Subanalysis of the Ally-3 Phase 3 Study. *Gastroenterology* 148(4):S-1003.
  175. Nelson D. All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. [Abstract P18]. *J. Viral Hepat.* 22(Suppl. S3):30.
  176. Nelson D. All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. [Poster P18]. *The Viral Hepatitis Congress 2015*; 2015; Frankfurt, Germany. .
  177. Nelson D. (2015) All oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 infection ally 3 phase 3 study. [Abstract 1482]. *Hepatol. Int.* 9(1):S56.
  178. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, i in. (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 61(4):1127–1135.
  179. Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. NCT02032901.
  180. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng C-Y, Chang T-T, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu C-J, i in. (2014) All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *The Lancet* 384(9954):1597–1605.
  181. Manns M. (2014) All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1B infection: phase III study results. *J. Hepatol.* (60):S524.
  182. Manns. All-Oral Dual Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir in Patients With HCV Genotype 1b Infection: Phase 3 HALLMARK-DUAL Study Results. *EASL*; 9 kwiecień 2014; London, UK. .
  183. Kao J-H, Heo J, Yoffe B, Sievert W, Jacobson I, Bessone F, Peng C-Y, Roberts S, Yoon KT, Kopit J, Linaberry M, Noviello S, Hughes E, Manns M. (2014) EFFICACY AND SAFETY OF DACLATASVIR IN COMBINATION WITH ASUNAPREVIR (DCV+ASV) IN CIRRHOTIC AND NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 1B: RESULTS OF THE HALLMARK DUAL STUDY [Abstract P1300]. *Journal of Hepatology* 60(1):S527–S528.
  184. Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles, Naives). NCT01581203. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01581203>.
  185. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, i in. (2014) Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59(6):2083–2091.
  186. Kumada H. (2014) Effect of demographic and baseline disease characteristics on the efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in Japanese patients with HCV genotype 1b infection. *Hepatol Int.* (8):S182.
  187. Chayama K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. *The Liver Meeting slides. AASLD*; 2013; Wash DC. .
  188. Chayama K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. *AASLD*; 1 listopad 2013; Wash DC. .

189. Chayama K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. *Hepatology* 58(4):313A.
190. Suzuki F. (2014) Efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in cirrhotic and non-cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1b infection. *Hepatology Int.* (8):S183.
191. A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV). NCT01497834. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497834?term=01497834&rank=1>.
192. Chayama K. (2014) All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ ribavirin in treatment-naïve Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. *Hepatology* 60(4):1135A.
193. Chayama. All-oral Dual Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir Compared With Telaprevir Plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naïve Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Study. The Liver Meeting® 2014: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 7–11, 2014.
194. A phase 3, comparative study of asunaprevir and daclatasvir combination therapy versus telaprevir therapy in Japanese HCV subjects. NCT01718145.
195. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Fujiyama S, Ito T, Itoh Y, Tamura E, Ueki T, Ishikawa H, Hu W, McPhee F, i in. (2016) Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31(1):14–22.
196. Toyota J, Karino Y, Suzuki F, Ikeda F, Ido A, Tanaka K, Takaguchi K, Naganuma A, Tomita E, Chayama K, Fujiyama S, Inada Y, Yoshiji H, Watanabe H, Ishikawa H, i in. (2017) Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir fixed-dose combination in Japanese patients with HCV genotype 1 infection. *J. Gastroenterol.* 52(3):385–395.
197. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. (2016) Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J. Gastroenterol.* 51(7):741–747.
198. Wei L, Zhang M, Xu M, Chuang W-L, Lu W, Xie W, Jia Z, Gong G, Li Y, Bae SH, Yang Y-F, Xie Q, Lin S, Chen X, Niu J, i in. (2016) A phase 3, open-label study of daclatasvir plus asunaprevir in Asian patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection who are ineligible for or intolerant to interferon alfa therapies with or without ribavirin. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31(11):1860–1867.
199. Kawakami Y, Imamura M, Ikeda H, Suzuki M, Arataki K, Moriishi M, Mori N, Kokoroishi K, Katamura Y, Ezaki T, Ueno T, Ide K, Masaki T, Ohdan H, Chayama K. (2016) Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C: pilot study. *J. Viral Hepat.* 23(11):850–856.
200. Gane E. EXPEDITION-4: EFFICACY AND SAFETY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (ABT-493/ABT-530) IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 - 6 INFECTION. *AASLD*; 2016.
201. Gane E. (2016) EXPEDITION-IV Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with renal impairment. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=132>.
202. CCO Capsule Summary. EXPEDITION-4: High SVR12 Rates After 12 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients With Genotype 1-6 HCV Infection and End-Stage Renal Disease. *AASLD*; 2016.
203. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. (2016) Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 150(7):1590–1598.
204. Pockros. RUBY-I Study, cohort 1: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV for HCV genotype 1 with renal impairment. 2016.
205. Vierling JM. RUBY-I Study, cohort 2: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV for HCV genotype 1 with renal impairment [Abs. 886]. *AASLD*; 2016.
206. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, Witzke O, Herzer K. (2016) Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. *Transplantation* Publish Ahead of Print.
207. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londoño M-C, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen B-Y, i in. (2015) Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet* 386(10003):1537–1545.
208. Roth. C-SURFER: GRAZOPREVIR PLUS ELBASVIR IN TREATMENT-NAÏVE AND TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 INFECTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2015.

209. Safety and Efficacy of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Participants With Chronic Hepatitis C and Chronic Kidney Disease (MK-5172-052). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092350?term=02092350&rank=1>.
210. Bruchfeld A, Roth D, Nelson D, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londoño M-C, Hassanein T, Zamor P, Zuckerman E, Zhao Y, Robertson M, Wahl J, i in. (2015) C-SURFER: GRAZOPREVR PLUS ELBASVIR IN TREATMENT-NAIVE AND TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 INFECTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Nephrol Dial Transplant* 30(suppl\_3):iii156-iii156.
211. Bruchfeld. ELBASVIR/GRAZOPREVR TREATMENT OF HCV INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 4/5: CLINICAL, VIROLOGIC, AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES IN THE C-SURFER STUDY. *Renal Conf.*; .
212. CCO Capsule Summary. MAGELLAN-2: 12-Week Glecaprevir/Pibrentasvir Highly Effective in Noncirrhotic Liver and Renal Transplantation Recipients Infected With Genotype 1-6 HCV. *AASLD*; 2017.
213. Reau N. MAGELLAN-2: SAFETY AND EFFICACY OF GLECAPREVR/PIBRENTASVIR IN LIVER OR RENAL TRANSPLANT ADULTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1-6 INFECTION. *EASL*; 2017.
214. Reau N. (2017) MAGELLAN-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in liver or kidney transplanted patients. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=153>.
215. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, Massetto B, Brainard DM, McHutchison JG, Bourlière M, Peck-Radosavljevic M, Manns M, Pol S. (2017) Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 166(2):109–117.
216. 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*; 11 2015.
217. 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.
218. Charlton M. SOLAR-1 Study: LDV/SOF + RBV in advanced liver disease. 2015.
219. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01938430>.
220. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Mühlhaupt 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.
221. Manns MP. SOLAR-2 Study: LDV/SOF + RBV in decompensated and post-liver transplant with genotype 1 or 4. 2016.
222. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02010255>.
223. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RJ, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JRJ, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, i in. (2014) An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine* 371(25):2375–2382.
224. Kwo PY. CORAL-I Study, cohort 1: OBV/PTV/r + DSV + RBV in liver transplantation with recurrent genotype 1 infection. 2014.
225. Agarwal K. CORAL-I study cohorts 3 to 6 [Abs. FRI-267]. *EASL*; 2017.
226. Mantry PS. CORAL-I Study cohort 2: OBV/PTV/r + DSV ± RBV for post-transplant genotype 1 HCV recurrence [Abs. 1084]. *AASLD*; 2015.
227. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo PY, Fontana RJ, Gilroy R, Teperman L, Muir AJ, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Kirby B, Dvory-Sobol H, i in. (2015) Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 148(1):108–117.
228. Ajlan A, Al-Jedai A, Elsiey H, Alkortas D, Al-Hamoudi W, Alarieh R, Al-Sebayel M, Broering D, Aba Alkhail F. (2016) Sofosbuvir-Based Therapy for Genotype 4 HCV Recurrence Post-Liver Transplant Treatment-Experienced Patients. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016:e2872371.
229. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, Soyama A, Shinoda M, Goto R, Okajima H, Yoshizumi T, Taketomi A, Kitagawa Y, Eguchi S, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y. (2017) Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *Journal of gastroenterology, Journal of gastroenterology*. 1–6.
230. ChPL Maviret (glekaprevir / pibrentasvir). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004430/WC500233677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf).

231. FDA. Pełna informacja dotycząca stosowania leku Mavyret. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209394s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209394s000lbl.pdf).
232. 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.
233. 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.
234. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. (2015) Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 15:19.
235. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. (2015) Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin. Infect. Dis.* 61(5):730–740.
236. 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.
237. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
238. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P. (2017) Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 3(2):47–55.
239. (2016) Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209917.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf).
240. ChPL Harvoni (Sofosbuvir / ledipasvir). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf).
241. ChPL Viekirax (ombitasvir / parytaprewir / rytonawir). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf).
242. ChPL Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf).
243. ChPL Daklinza (daklatasvir). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf).
244. ChPL Ribavirin Aurobindo (rybawiryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30278>.
245. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-28 (poz. 71). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
246. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, Gea F, Lens S, García-Samaniego J, Sacristán B, García-Eliz M, Llerena S, Pascasio JM, Turnes J, Torras X, i in. (2017) Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J. Hepatol.* 66(6):1138–1148.
247. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. (2016) Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol* 2(4):138–143.
248. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, Kuo A, Lok AS, Shiffman ML, Ben Ari Z, Akushevich L, Vainorius M, Sulkowski MS, Fried MW, Nelson DR, i in. (2016) Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* 151(6):1131–1140.e5.
249. Lai JB, Witt MA, Pauly MP, Ready J, Allerton M, Seo S, Witt DJ. (2017) Eight- or 12-Week Treatment of Hepatitis C with Ledipasvir/Sofosbuvir: Real-World Experience in a Large Integrated Health System. *Drugs* 77(3):313–318.
250. Latt. (2016) Ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic, treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection: Real life experience in a community setting. *Journal of hepatology* 64(2):S802.
251. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. (2016) Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology* 64(2):405–414.



252. Hu C. Efficacy and safety of sofosbuvir plus ledipasvir or daclatasvir for treating naive hepatitis C virus subtype 1b or 6a [patients without cirrhosis in South China. *Hepatol Int* 11((Suppl 1)):S1014.
253. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, Su F, Berry K. (2016) Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 151(3):457–471.e5.
254. Narodowy Fundusz Zdrowia. A03 - wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu w 2010 roku. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=a26ziGfocdU%3d> (1.6.2012).
255. NCT02032888. A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032888>.
256. Lalezari J. PROTON Study: PSI-7977 QD with PEG/RBV: 12-week Safety, RVR, cEVR, & SVR12 in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. *EASL*; 2011.
257. Kowdley K. ATOMIC Study: SOF + PEG-IFN $\alpha$ -2a + RBV for HCV genotypes 1, 4, 6. 2013.
258. NCT01713283. Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01713283>.
259. Lai CL, Wong VW-S, Yuen MF, Yang JC, Knox SJ, Mo H, Han LL, Brainard DM, Chan HLY. (2016) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of patients with chronic genotype 1 or 6 hepatitis C virus infection in Hong Kong. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 43(1):96–101.
260. Rockstroh JK. Elbasvir-Grazoprevir in HCV and HIV Coinfection, GT 1, 4 or 6 C-EDGE CO-INFECTION. *Lancet HIV* (2):e319-27.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	18
Tabela 2.	Zarejestrowane schematy terapeutyczne GLE/PIB u chorych z monoinfekcją HCV oraz z koinfekcją HIV/HCV.....	21
Tabela 3.	Komparatory dla GLE/PIB .....	22
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy.....	31
Tabela 5.	Charakterystyka pacjentów leczonych GLE/PIB w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	40
Tabela 6.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GLE/PIB uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	42
Tabela 7.	Dostępność dowodów naukowych dla GLE/PIB z uwzględnieniem genotypu HCV .....	43
Tabela 8.	Charakterystyka pacjentów leczonych LDV/SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	49
Tabela 9.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LDV/SOF uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	50
Tabela 10.	Charakterystyka pacjentów leczonych OBV/PTV/r+DSV±RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	57
Tabela 11.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla OBV/PTV/r+DSV±RBV uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	58
Tabela 12.	Charakterystyka pacjentów leczonych OBV/PTV/r+RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	61
Tabela 13.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla OBV/PTV/r+RBV uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	61
Tabela 14.	Charakterystyka pacjentów leczonych GZR/EBR w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	66
Tabela 15.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	67
Tabela 16.	Charakterystyka pacjentów leczonych DCV+ASV w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	71
Tabela 17.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DCV+ASV uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	72
Tabela 18.	Charakterystyka pacjentów leczonych DCV+SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	74
Tabela 19.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DCV+SOF uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	74
Tabela 20.	Charakterystyka pacjentów leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFNα+RBV w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	83
Tabela 21.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SOF+RBV lub SOF+PegIFNα+RBV uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook .....	85
Tabela 22.	Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby.....	90
Tabela 23.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby na podstawie Cochrane Handbook.....	91
Tabela 24.	Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z CKD .....	94
Tabela 25.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z CKD na podstawie Cochrane Handbook.....	95
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT1 HCV.....	96
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT2 HCV.....	97
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT3 HCV.....	99

Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT4 HCV .....	100
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT5 i GT6 HCV .....	101
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GP12 u pacjentów z CKD/hemodializowanych .....	102
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GP12 u pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby .....	102
Tabela 33.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV .....	104
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu GP8 z terapią SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV .....	106
Tabela 35.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV .....	106
Tabela 36.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV .....	108
Tabela 37.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV .....	110
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT5 i GT6 HCV .....	112
Tabela 39.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/hemodializowanych .....	112
Tabela 40.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby .....	114
Tabela 41.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami GP8, GP12 i GP16 .....	117
Tabela 42.	Profil bezpieczeństwa dla porównania GP8 ze schematem SR12 – porównanie bezpośrednie .....	118
Tabela 43.	Dostępność dowodów naukowych w analizie bezpieczeństwa – populacja ogólna .....	119
Tabela 44.	Profil bezpieczeństwa GLE/PIB i terapii alternatywnych (AE ogółem) – porównanie pośrednie .....	122
Tabela 45.	Profil bezpieczeństwa GLE/PIB i terapii alternatywnych (wybrane poszczególne AE) – porównanie pośrednie .....	125
Tabela 46.	Profil bezpieczeństwa dla terapii GLE/PIB i terapii alternatywnych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/hemodializowanych .....	130
Tabela 47.	Profil bezpieczeństwa dla terapii GLE/PIB i terapii alternatywnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby .....	132
Tabela 48.	Podsumowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności klinicznej .....	138
Tabela 49.	Podsumowanie wyników porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności klinicznej .....	140
Tabela 50.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	148
Tabela 51.	Wyniki przeszukania w bazie Pubmed .....	167
Tabela 52.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane .....	167
Tabela 53.	Wyniki przeszukania w bazie Embase .....	168
Tabela 54.	Słowa kluczowe użyte w celu przeszukania dodatkowych źródeł .....	169
Tabela 55.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SR/SPR na podstawie Cochrane Handbook .....	336
Tabela 56.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SR/SPR na podstawie Cochrane Handbook .....	338
Tabela 57.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla 2D/3D±RBV na podstawie Cochrane Handbook .....	342
Tabela 58.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook .....	346
Tabela 59.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DS na podstawie Cochrane Handbook .....	347
Tabela 60.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LS na podstawie Cochrane Handbook .....	348
Tabela 61.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DA na podstawie Cochrane Handbook .....	350
Tabela 62.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla badań przeprowadzonych w populacjach specjalnych na podstawie Cochrane Handbook .....	351

Tabela 63.	Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT1 HCV .....	352
Tabela 64.	Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT2 HCV .....	354
Tabela 65.	Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT3 HCV .....	356
Tabela 66.	Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT4 HCV .....	357
Tabela 67.	Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT5 HCV .....	358
Tabela 68.	Szczegółowe wyniki badań dla populacji pacjentów z CKD/hemodializowanych .....	358
Tabela 69.	Szczegółowe wyniki badań dla populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby .....	359
Tabela 70.	Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP8 .....	360
Tabela 71.	Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP12 .....	363
Tabela 72.	Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP16 .....	366
Tabela 73.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla GLE/PIB w populacji pacjentów z CKD .....	367
Tabela 74.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla GLE/PIB w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby .....	367
Tabela 75.	Profil bezpieczeństwa schematu 2DR/3D±R .....	368
Tabela 76.	Profil bezpieczeństwa dla schematu LS .....	373
Tabela 77.	Profil bezpieczeństwa schematu DA .....	379
Tabela 78.	Profil bezpieczeństwa dla schematu DS .....	382
Tabela 79.	Profil bezpieczeństwa dla schematu GE .....	383
Tabela 80.	Profil bezpieczeństwa dla schematu SR/SPR .....	387
Tabela 81.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla technologii alternatywnych w populacji pacjentów z CKD .....	398
Tabela 82.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla technologii alternatywnych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby .....	401
Tabela 83.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia .....	405
Tabela 84.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (doszukanie aktualizacyjne) .....	427
Tabela 85.	Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook .....	430
Tabela 86.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE .....	432
Tabela 87.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	433
Tabela 88.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	433

## 15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	105
Wykres 2. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby .....	105
Wykres 3. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	107
Wykres 4. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby .....	107
Wykres 5. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	109
Wykres 6. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych .....	109
Wykres 7. SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby w populacji pacjentów wcześniej leczonych .....	109
Wykres 8. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	111
Wykres 9. Odsetek SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii i marskości wątroby .....	111
Wykres 10. Odsetek SVR12 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/hemodializowanych w zależności od rodzaju zastosowanej terapii .....	113
Wykres 11. SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub wątroby/nerki w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, niezależnie od statusu marskości wątroby .....	114
Wykres 12. SVR12 w populacji pacjentów bez marskości, po przeszczepieniu wątroby lub wątroby/nerki w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	115

## 16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	30
---	----

## APPENDIX A.

### A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 51.  
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	Glecaprevir OR GLE OR ABT-493 OR "ABT 493" OR ABT493	177
#2	Pibrentasvir OR PIB OR ABT-530 OR "ABT 530" OR ABT530	1493
#3	#1 AND #2	6
#4	Grazoprevir OR GZR OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	156
#5	E basvir OR EBR OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	657
#6	#4 AND #5	97
#7	Zepatier	11
#8	#6 OR #7	97
#9	Daclatasvir OR BMS-790052 OR "BMS 790052" OR "BMS790052" OR DCV OR daklinza	1039
#10	Asunaprevir OR ASV OR BMS-650032 OR "BMS 650032" OR BMS650032 OR sunvepra	1369
#11	#9 AND #10	220
#12	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	335
#13	"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	535
#14	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	3028
#15	#3 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3438
#16	"hepatitis C" or HCV OR "Hepatitis C"[MeSH] or "Hepatitis C, chronic"[MeSH] or "Hepacivirus"[MeSH]	83 921
#17	#15 AND #16	1774
<b>Data ostatniego przeszukania: 06.06.2017</b>		

Tabela 52.  
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	Glecaprevir OR GLE OR ABT-493 OR "ABT 493" OR ABT493	25
#2	Pibrentasvir OR PIB OR ABT-530 OR "ABT 530" OR ABT530	104
#3	#1 AND #2	15
#4	Grazoprevir OR GZR OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	90
#5	E basvir OR EBR OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	91

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#6	#4 AND #5	73
#7	Zepatier	1
#8	#6 OR #7	73
#9	Daclatasvir OR BMS-790052 OR "BMS 790052" OR "BMS790052" OR DCV OR daklinza	219
#10	Asunaprevir OR ASV OR BMS-650032 OR "BMS 650032" OR BMS650032 OR sunvepra	251
#11	#9 AND #10	86
#12	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	187
#13	"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	218
#14	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	899
#15	#3 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1189
#16	"hepatitis C" or HCV	7626
#17	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2656
#18	#16 OR #17	7626
#19	#15 AND #18	781
<b>Data ostatniego przeszukania: 06.06.2017</b>		

Tabela 53.  
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	Glecaprevir OR GLE OR ABT-493 OR 'ABT 493' OR ABT493	312
#2	P brentasvir OR PIB OR ABT-530 OR 'ABT 530' OR ABT530	3162
#3	#1 AND #2	80
#4	Grazoprevir OR GZR OR MK-5172 OR 'MK 5172' OR MK5172	645
#5	Elbasvir OR EBR OR MK-8742 OR 'MK 8742' OR MK8742	1743
#6	#4 AND #5	424
#7	Zepatier	33
#8	#6 OR #7	425
#9	Daclatasvir OR BMS-790052 OR 'BMS 790052' OR 'BMS790052' OR DCV OR daklinza	2911
#10	Asunaprevir OR ASV OR BMS-650032 OR 'BMS 650032' OR BMS650032 OR sunvepra	2668
#11	#9 AND #10	880
#12	ombitasvir OR 'abt-267' OR viekirax OR 'abt-450' OR paritaprevir OR ('abt 450' AND ritonavir) OR dasabuvir OR 'abt-333' OR exviera	1577
#13	'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	2319
#14	sofosbuvir OR sovaldi OR virunon OR 'gs-7977' OR 'gs 7977' OR gs7977 OR psi7977 OR 'psi 7977' OR sof OR sbv	7805
#15	#3 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	9062



Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#16	'hepatitis'/exp OR hcv	291 013
#17	#15 AND #16 AND [embase]/lim	5759
<b>Data ostatniego przeszukania: 06.06.2017</b>		

Tabela 54.  
Słowa kluczowe użyte w celu przeszukania dodatkowych źródeł

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania	
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)</b>		
ClinicalTrials.gov	Glecaprevir AND Pibrentasvir / Studies with Results: 1 MAVIRET / Studies with Results: 0	
	Sofosbuvir AND Ledipasvir / Studies with Results: 26 Harvoni / Studies with Results: 21	
	Sofosbuvir AND Ledipasvir AND r bavirin / Studies with Results: 19	
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir / Studies with Results: 15 Viekirax / Studies With Results: 3 Viekira Pak / Studies with Results: 10	
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND r bavirin / Studies with Results: 19	
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir AND ribavirin / Studies with Results: 15	
	Grazoprevir AND Elbasvir / Studies with Results: 13 Zepatier / Studies with Results: 1	
	Daclatasvir AND Asunaprevir / Studies with Results: 3 Daklinza: 10	
	Daclatasvir AND Sofosbuvir / Studies with Results: 6	
	Sofosbuvir AND r bavirin / Studies with Results: 56	
	Sofosbuvir AND Peginterferon alfa AND ribavirin / Studies with Results: 11	
	Sofosbuvir / Studies with Results: 73 Sovaldi / Studies with Results: 73	
	clinicaltrialsregister.eu	Glecaprevir AND P brentasvir / Trials with Results: 0 MAVIRET / Trials with Results: 0
		Sofosbuvir AND Ledipasvir / Trials with Results: 6 Harvoni / Trials with Results: 3
Sofosbuvir AND Ledipasvir AND ribavirin / Trials with Results: 3		
Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir / Trials with Results: 1 Viekirax / Studies With Results: 0		
Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND ribavirin / Trials with Results: 1		
Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir AND ribavirin / Trials with Results: 1		
Grazoprevir AND Elbasvir / Trials with Results: 0 Zepatier / Trials with Results: 0		
Daclatasvir AND Asunaprevir / Trials with Results: 3		
Daclatasvir AND Sofosbuvir / Trials with Results: 0		
Sofosbuvir AND ribavirin / Trials with Results: 16		

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
	Sofosbuvir AND Peginterferon alfa AND r bavirin / Trials with Results: 2
	Sofosbuvir / Trials with Results: 22 Sovaldi / Trials with Results: 4
<a href="http://www.hcv-trials.com/">http://www.hcv-trials.com/</a>	Odnaleziono następująca ilość badań dotyczących poniższych terapii: GLE/PIB: 13 SOF/LDV: 21 OBV/PTV/r±DSV:23 GZR/EBR: 16 SOF/RBV±PegIFN: 20 DCV + ASV:0 DCV+SOF:4
Gilead	Strona odsyła do ClinicalTrials.gov
Abbvie	Strona odsyła do ClinicalTrials.gov
	Sofosbuvir AND Ledipasvir: 248 Harvoni: 186
	Sofosbuvir AND Ledipasvir AND r bavirin: 150
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir: 186 Viekira Pak: 174
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND r bavirin: 114
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir AND Dasabuvir AND ribavirin: 105
FDA	Grazoprevir AND Elbasvir: 88 Zepatier: 88 Daclatasvir AND Asunaprevir: 5 Daclatasvir AND Sofosbuvir: 104 Sofosbuvir AND ribavirin: 255 Sofosbuvir AND Peginterferon alfa AND ribavirin: 95 Sofosbuvir: 422 Sovaldi: 180
	Glecaprevir AND Pibrentasvir (search by keyword in title): 0 MAVIRET (search by keyword in title): 1
	Sofosbuvir AND Ledipasvir (search by keyword in title): 2 Harvoni (search by keyword in title): 15
	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir (search by keyword in title): 2 Viekirax (search by keyword in title): 12
EMA	Grazoprevir AND Elbasvir (search by keyword in title): 1 Zepatier (search by keyword in title): 7 Sofosbuvir (search by keyword in title): 15 Sovaldi (search by keyword in title): 11 Daclatasvir: 10 Daklinza: 12
<b>Towarzystwa naukowe/Konferencje</b>	
	Glecaprevir AND Pibrentasvir:0 Maviret:0
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Sofosbuvir AND Ledipasvir 10 Harvoni: 3 Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir: 9 Viekirax: 3

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
	Grazoprevir AND Elbasvir: 8 Zepatier: 1
	Sofosbuvir: 27 Sovaldi: 1
	Daclatasvir: 19 Daklinza: 3
The National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	GLE/PIB: 19 SOF/LDV: 111 OBV/PTV/r ± DSV: 66 GZR/EBR: 72 SOF/RBV ± PegIFN: 25 DCV + ASV: 28 DCV+SOF: 58
	Glecaprevir AND P brentasvir: 11
	Sofosbuvir AND Ledipasvir: 136
Clinical Care Options (CCO) (speciality: hepatitis)	Ombitasvir AND Paritaprevir AND Ritonavir: 20
	Grazoprevir AND Elbasvir: 52
	Sofosbuvir: 216
	Daclatasvir: 108
<b>Data przeszukania: 18.08.2017</b>	

## A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### A.2.1. Charakterystyki badań dla GLE/PIB

ENDURANCE-1 [6, 7]	
Wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego, u pacjentów bez marskości wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV (monoinfekcja) lub z koinfekcją HCV / HIV.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
12. Wiek: $\geq 18$ lat; 13. Przewlekłe WZW C (GT1 HCV); 14. HCV RNA $> 1000$ IU/mL; 15. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii (terapia IFN, PegIFN $\pm$ RBV, SOF+RBV $\pm$ PegIFN); 16. Brak marskości wątroby ustalony na podstawie: a. biopsji wątroby, b. elastografii dynamicznej: FibroScan $\leq 12,5$ kPa, lub c. markerów surowicy: FibroTest $\leq 0,48$ lub wskaźnik APRI $< 1$ , 17. Monoinfekcja HCV lub koinfekcja HCV/HIV: a. zakażenie wirusem HIV stwierdzone na podstawie jednego z wyników: i. dla pacjentów nieleczonych terapią antyretrowirusową (ART): RNA HIV-1 $< 1000$ kopii/mL i CD4+ $\geq 500$ komórek/mm <sup>3</sup> , ii. dla pacjentów leczonych stabilną ART: niewykrywalny RNA HIV-1 i CD4+ $\geq 200$ komórek/mm <sup>3</sup> (dozwolona terapia ART: raltegrawir, dolutegrawir, rylpiwiryna, tenofowir, emtrycytabina, lamiwudyna, zydowudyna).	18. Wcześniejsze leczenie przy użyciu leków z grupy DAA innych niż SOF; 19. Koinfekcja HBV potwierdzona obecnością antygenu HBsAg.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: SVR12	

**ENDURANCE-1 [6, 7]**

**Pozostałe PK:** SVR12 w podgrupie pacjentów z koinfekcją HIV lub po wcześniejszym leczeniu SOF, niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS3 i NS5A

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji		GLE/PIB 8 tyg.
Liczba pacjentów		351
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN ±RBV	<b>37</b>
	SOF +RBV ± PegIFN	<b>1</b>
Wiek w latach, mediana (zakres)		53 (19–84)
Odsetek mężczyzn [%]		48
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		82
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	43
	1b	57
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	29
	inne	71
HCV RNA mediana (zakres), [log <sub>10</sub> IU/ml]		6,11 (1,18–7,64)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	85
	F2	6
	F3	9
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		4

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	GLE/PIB przez 8 lub 12 tygodni, układ równoległy, schemat 1:1
Interwencje	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV: ART zawierające raltegrawir, dolutegrawir, ryłpiwiryne;</li> <li>• inhibitory pompy protonowej (6%)</li> </ul>
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU

**Metodyka**

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	1/351 (<1%) <sup>a</sup> – nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	20. Analiza ukierunkowana na wykazanie przewagi ( <i>superiority</i> ) terapii 12-tygodniowej GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91%;

**ENDURANCE-1 [6, 7]**

21. Analiza *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji ITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF z przedwczesnym zaprzestaniem terapii, niepowodzeniem wirusologicznym przed 8. tyg., brakującymi danymi dla SVR12 (populacja ITT-PS-PP);
22. Analiza *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji ITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF (populacja ITT-PS)

**Metoda analizy wyników**

- mITT – analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;
- ITT-PS – z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV lub uprzednio leczonych SOF;
- ITT-PS-PP – z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV / uprzednio leczonych SOF / którzy przedwcześnie zakończyli terapię / z niepowodzeniem terapii przed 8 tygodniem / z brakiem danych na temat SVR12

**Lokalizacja badania**

Wieloośrodkowe

**Sponsor badania**

AbbVie Inc.

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

**EXPEDITION-1 [8–10]**

**Wieloośrodkowe, otwartej próby, jednoramienne badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV GT1, 2, 4, 5, lub 6 z wyrównaną marskością wątroby.**

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
23. Wiek: $\geq 18$ lat;		
24. Przewlekłe WZW C z genotypem HCV 1, 2, 4, 5 lub 6;		
25. HCV RNA $\geq 1000$ IU/mL;		
26. Wyrównana marskość wątroby;	1. Koinfekcja HBV lub HIV;	
27. Brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem IFN/PegIFN $\pm$ RBV, lub SOF + RBV $\pm$ PegIFN;	2. Infekcja $>1$ genotypem HCV.	
28. Wyniki badań laboratoryjnych w normie.		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> SVR12		
<b>Pozostałe PK:</b> niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, bezpieczeństwo, obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS3 i NS5A		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>GLE/PIB 12 tygodni.</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	146	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFN/IFN $\pm$ RBV	17
	SOF +RBV $\pm$ PegIFN	8
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	60 (26–88)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	62	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	82	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	33
	<b>1b</b>	27
	<b>2</b>	23
	<b>4</b>	11
	<b>5</b>	1
	<b>6</b>	5
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], mediana (zakres)</b>	6,1 (3,1–7,4)	
<b>Marskość wątroby [%]</b>	100	
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>	GLE/PIB przez 12 tygodni	
<b>Interwencje</b>	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID	

<b>EXPEDITION-1 [8–10]</b>	
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	Nie
<b>Utrata z badania</b>	0/146 (0%)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT – analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe ( Europa, Kanada, USA, Republika Południowej Afryki)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

**EXPEDITION-2 [11, 12]**

**Wieloośrodkowe, nierandomizowane, dwuramienne badanie fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem HCV 1, 2, 3, 4, 5, lub 6 z koinfekcją HIV, z marskością wątroby (terapia 12-tygodniowa) lub bez marskości (terapia 8-tygodniowa).**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. BMI: $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup> ; 3. Przewlekłe WZW C z HCV GT1, 2, 3, 4, 5, lub 6; 4. HCV RNA $\geq 1000$ IU/mL; 5. Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał HIV-1; 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii IFN, PegIFN $\pm$ RBV lub SOF + RBV $\pm$ PegIFN (pacjenci z HCV GT3 wyłącznie wcześniej nieleczeni); 7. Pacjenci wcześniej nieleczeni ART – liczba limfocytów CD4+ $\geq 500$ /mm <sup>3</sup> lub $\geq 29\%$ ; 8. Pacjenci leczeni stabilnymi dawkami ART w ciągu ostatnich 8 tygodni – wartość CD4+ $\geq 200$ /mm <sup>3</sup> lub $\geq 14\%$ i niewykrywalne HIV-1 RNA.	1. Koinfekcja HBV (pozytywny wynik testu HBsAg); 2. Więcej niż 1 genotyp HCV; 3. Wcześniejsze leczenie u pacjentów z HCV GT3; 4. Niemieszczące się w normie wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST $>10$ x ULN, albumina $<3,0$ g/dL, CrCl $<50$ mL/min, płytki krwi $<60000$ komórek/mm <sup>3</sup> (pacjenci z marskością wątroby) lub $<90000$ komórek/mm <sup>3</sup> (pacjenci bez marskości).

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	
<b>Liczba pacjentów</b>	137	16	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	ogółem	<b>19</b>	
	PegIFN/IFN $\pm$ RBV	<b>17</b>	
	SOF + RBV $\pm$ PegIFN	<b>2</b>	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	45 (23–74)	50 (35–62)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	83	94	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	77	94	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	48	31
	<b>1b</b>	13	31
	<b>2</b>	9	6
	<b>3</b>	16	25
	<b>4</b>	12	6
	<b>5</b>	0	0
	<b>6</b>	2	0
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], mediana (zakres)</b>	6,2 (4,0–7,4)	6,1 (4,4–7,0)	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>F0–F1</b>	88	0
	<b>F2</b>	1	0
	<b>F3</b>	11	0
	<b>F4</b>	0	100
	<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	100	100



<b>EXPEDITION-2 [11, 12]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	GLE/PIB przez 8 (u pacjentów bez marskości wątroby) lub przez 12 tygodni (u pacjentów z marskością wątroby), układ równoległy
<b>Interwencje</b>	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)
<b>Kointerwencje</b>	raltegrawir (29%), dolutegrawir (44%), ryłpiwiryna (21%), N(t)RTI (61%), inhibitory pompy protonowej (9%)
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	8 lub 12 tyg. OI / 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Utrata z badania</b>	2/153 (1%) – zaprzestanie stosowania terapii z powodu AE (1); utrata z okresu obserwacji (1)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i> w odniesieniu do predefiniowanej wartości SVR12 dla historycznej grupy kontrolnej (SOF/LDV lub GZR/EBR) wynoszącej 96% z dolną wartością CI95% wynoszącą >90%.
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT, mITT (z wykluczeniem pacjentów z niepowodzeniem terapii z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne)
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Białoruś, Francja, Niemcy, Polska, Wilka Brytania, Rosja, USA, Puerto Rico, Australia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

## EXPEDITION-4 [200–202]

Wieloośrodkowe, otwartej próby, jednoramienne badanie 3 fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12 tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów w 4 i 5 stadium przewlekłej choroby nerek (CKD) z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (GT1–6 HCV);</li> <li>3. HCV RNA <math>&gt; 1000</math> IU/mL;</li> <li>4. eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> według wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study);               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Stadium 4 CKD: eGFR 15–29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>b. Stadium 5 CKD: konieczność dializowania lub eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ol> </li> <li>5. Pacjenci z wyrównaną marskością lub bez marskości wątroby;</li> <li>6. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni SOF + RBV <math>\pm</math> PegIFN, IFN <math>\pm</math> RBV lub PegIFN <math>\pm</math> RBV.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Infekcja więcej niż 1 genotypem HCV;</li> <li>3. Ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>4. Wyniki testów laboratoryjnych odbiegające od normy:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT <math>&gt; 10</math> x ULN;</li> <li>b. Albumina <math>&lt; 2,8</math> g/dL;</li> <li>c. Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL;</li> <li>d. Płytki krwi <math>&lt; 40</math> x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>.</li> </ol> </li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: AE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GLE/PIB 12 tygodni
Liczba pacjentów	104
Wcześniejsze leczenie [%]	
PegIFN/IFN $\pm$ RBV	40
SOF + RBV $\pm$ PegIFN	2
Wiek w latach, mediana (zakres)	57 (28–83)
Odsetek mężczyzn [%]	76
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	75
1a	22
1b	28
Inne 1	2
Odsetek pacjentów z genotypem	
2	16
3	11
4	19
5	1
6	1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	
CC	23
CT i TT	77
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], mediana (zakres)	5,9 (3,4–7,5)
Marskość wątroby [% pacjentów]	19
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0
CKD [% pacjentów]	
Stadium 4	12
Stadium 5	88
hemodializy	82

<b>EXPEDITION-4 [200–202]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	GLE/PIB przez 12 tygodni
<b>Interwencje</b>	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)
<b>Kointerwencje</b>	inh bitory pomby protonowej (41%)
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	Nie
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	Nie
<b>Utrata z badania</b>	2/104 (2%) – zaprzestanie przyjmowania terapii (1), utrata z okresu obserwacji (1)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza skuteczności: ITT / mITT (z wykluczeniem pacjentów, którzy przerwali terapię lub zostali utraceni z okresu obserwacji) Analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa, Kanada, USA, Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

**MAGELLAN-2 [212–214]**

**Wieloośrodkowe, otwartej próby, jednoramienne badanie fazy 3b, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV bez marskości wątroby.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C (GT1–6 HCV); 3. HCV RNA $> 1000$ IU/mL; 4. Brak marskości wątroby; 5. BMI $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup> ; 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii IFN $\pm$ RBV, PegIFN $\pm$ RBV, SOF + RBV $\pm$ PegIFN; a. Pacjenci z GT3 HCV wyłącznie bez wcześniejszego leczenia; 7. Przeszczep jednej nerki lub wątroby $\geq 3$ miesiące przed badaniem; 8. Stabilna terapia immunosupresyjna zawierająca takrolimus, sirolimus, ewerolimus, mykofenolan mofetylu, azatioprynę, cyklosporynę, oraz/lub kwas mykofenolowy; 9. Dopuszczone dawki dzienne prednisonu / prednisolonu $\leq 10$ mg, cyklosporyny $\leq 100$ mg.	1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. ALT lub AST $> 10$ x ULN; 3. Abumina $< 3,5$ g/dL; 4. Płytki krwi $< 70\ 000$ /mm <sup>3</sup> ; 5. CrCl $< 30$ mL/min; 6. Ostra niewydolność nerek w okresie 3 miesięcy przed badaniem; 7. Powtórna lub podwójna transplantacja; 8. Steroidooporne odrzucenie przeszczepu w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; 9. Przebyta terapia lekami z grupy DAA, z wyjątkiem SOF.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** niepowodzenie w trakcie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo, występowanie polimorfizmów/substytucji w NS3 i NS5A

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	GLE/PIB 12 tygodni
<b>Liczba pacjentów</b>	100
ogółem	34
PegIFN/IFN $\pm$ RBV	32
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	
SOF + RBV $\pm$ PegIFN	1
leczenie przed transplantacją	24
leczenie po transplantacji	10
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	60 (39–78)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	75
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	78
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	
1	57
2	13
3	24
4	4
5	0
6	2
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], mediana (zakres)</b>	6,5 (4,0–7,6)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby</b>	
F0–F1	80
F2	6

<b>MAGELLAN-2 [212–214]</b>	
<b>[% pacjentów]</b>	<b>F3</b>
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	GLE/PIB przez 12 tygodni
<b>Interwencje</b>	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)
<b>Kointerwencje</b>	takrolimus, sirolimus, ewerolimus, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklosporyna, kwas mykofenolowy, prednison, prednisolon
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI / 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	Nie
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	Nie
<b>Utrata z badania</b>	1/100 (1%) – utrata z okresu obserwacji
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> dla porównania 12 tygodniowej terapii GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 94%
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT / mITT z wykluczeniem pacjentów z niepowodzeniem terapii z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Kanada, Puerto Rico, Australia, Nowa Zelandia, Taiwan)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

**CERTAIN-1 [4, 5]**

Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie otwartej próby fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB, u pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV. Badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej, składało się z 2 części:

**Część I** – badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby;

**Część II** – badanie nRCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GLE/PIB w różnych grupach pacjentów zakażonych GT1–6 HCV (obecnie dostępne są wyniki 2 ramion, w których uwzględniono pacjentów zakażonych GT1 i 2 HCV z wyrównaną marskością wątroby).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C z zakażeniem GT1 lub 2 HCV;</li> <li>3. HCV RNA <math>&gt; 1000</math> IU/mL;</li> <li>4. Brak wcześniejszego leczenia przeciw HCV lub uprzednia terapia schematem IFN <math>\pm</math> RBV;</li> <li>5. Brak marskości wątroby stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR lub innej równorzędnej <math>\leq 3</math> pkt, w skali Ishaka <math>\leq 4</math> pkt), wskaźn ków: FibroScan <math>&lt; 12,5</math> kPa, FibroTest <math>\leq 0,72</math>, APRI <math>\leq 2</math>, CDS (z) <math>&lt; 0</math> (część I);</li> <li>6. Wyrównana marskość wątroby stwierdzona w oparciu o biopsję (w skali METAVIR lub innej równorzędnej <math>&gt; 3</math> pkt, w skali Ishaka <math>&gt; 4</math> pkt), wskaźników: FibroScan <math>\geq 14,6</math> kPa; FibroTest <math>\geq 0,73</math> i APRI <math>&gt; 2</math>; CDS (z) <math>&gt; 0</math> (część II).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Klasa B lub C w skali Childa-Pugha, przebyta lub trwająca niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>3. Inne, poza WZW C, choroby wątroby;</li> <li>4. Wyniki badań laboratoryjnych przekraczające ustalone normy: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. dla pacjentów bez marskości: eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, albumina <math>&lt; \text{LLN}</math> g/dL, INR <math>\geq 1,2</math>, hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL, płytki krwi <math>&lt; 90000</math> /mm<sup>3</sup>;</li> <li>b. dla pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, albumina <math>&lt; 2,8</math> g/dL, INR <math>\geq 1,8</math>, hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL, płytki krwi <math>&lt; 50000</math> /mm<sup>3</sup>.</li> </ol> </li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12 (dla porównania GLE/PIB 8 tyg. vs OBV/PTV/r)

**Pozostałe PK:** SVR12 (w pozostałych ramionach), niepowodzenia w trakcie terapii, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	GLE/PIB 12 tyg.; CC
<b>Liczba pacjentów</b>	129	38	18
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	<b>PegIFN<math>\pm</math>RBV</b>	27	32
	<b>SOF+RBV<math>\pm</math>PegIFN</b>	0	0
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	64 (21–86)	73 (48–85)	70 (49–85)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	36	45	39
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	0	0	0
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	3	0
	<b>1b</b>	97	100
	<b>2a</b>	0	0
	<b>2b</b>	0	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC</b>	39	18	17
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,1 (0,8)	6,0 (0,8)	5,3 (1,0)
<b>Marskość wątroby [% pacjentów]</b>	0	100	100
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0	0

**Interwencja i komparator**

**CERTAIN-1 [4, 5]****Część I (RCT):**

<b>Schemat badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GLE/PIB 8 tyg. (GT1 HCV, NC)</li> <li>• 2D12 tyg. (GT1 HCV, NC)</li> </ul> <b>Część II (nRCT):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GLE/PIB 12 tyg. (GT1 HCV, CC)</li> <li>• GLE/PIB 12 tyg. (GT2 HCV, CC)</li> </ul>
<b>Interwencje<sup>a</sup></b>	3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	8 lub 12 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	część I: IIA część II: IID
<b>Randomizacja</b>	część I: tak (brak opisu metody) część II: nie
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	część I: bd część II: bd
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania</b>	GLE/PIB 8 tyg.: 1/129 (1%) – utrata z okresu obserwacji GLE/PIB 12 tyg. (GT1 HCV): 0/38 (0%) GLE/PIB 12 tyg. (GT2 HCV): 0/18 (0%)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 2D12 u pacjentów bez polimorfizmu NS5A Y93H.
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT / mITT (z wykluczeniem pacjentów z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne) / ITT-PS (z wykluczeniem pacjentów z polimorfizmem Y93H)
<b>Ocena wiarygodności</b>	część II (nRCT): NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

**CERTAIN-2 [5]**

**Wieloośrodkowe randomizowane badanie otwartej próby fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
5. Wiek: $\geq 18$ lat;	10. Koinfekcja HBV lub HIV;
6. Przewlekłe WZW C z zakażeniem GT2 HCV;	11. Przynależność do klasy B lub C w skali Childa-Pugha lub przebyta lub trwająca niewyrównana marskość wątroby;
7. HCV RNA $> 1000$ IU/mL;	12. Inne, poza WZW C choroby wątroby;
8. Brak wcześniejszej terapii przeciw HCV lub uprzednia terapia schematem IFN $\pm$ RBV;	13. Wyniki badań laboratoryjnych przekraczające ustalone normy: eGFR $< 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , albumina $< LLN$ g/dL, INR $\geq 1,2$ , hemoglobina $< 10$ g/dL, płytki krwi $< 90000$ /mm <sup>3</sup> .
9. Brak marskości wątroby potwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR lub innej równorzędnej $\leq 3$ pkt, w skali Ishaka $\leq 4$ pkt), wskaźników: FibroScan $< 12,5$ kPa; FibroTest $\leq 0,72$ i APRI $\leq 2$ ; lub CDS (z) $< 0$ ;	

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12 (porównanie GLE/PIB vs SOF+RBV)

**Pozostałe PK:** SVR12 (ITT dla GLE/PIB), niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości laboratoryjne

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.	SOF + RBV 12 tyg.
Liczba pacjentów	90	46
Wcześniejsze leczenie [%]	17	17
Wiek w latach, mediana (zakres)	57 (26–83)	58 (21–84)
Odsetek mężczyzn [%]	47	46
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0	0
Odsetek pacjentów z genotypem	2a	72
	2b	28
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC	26	20
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,0 (0,8)	6,1 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	bd	bd
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	GLE/PIB przez 8 tygodni vs SOF+RBV przez 12 tygodni, układ równoległy, schemat 2:1
Interwencje	<b>GLE/PIB:</b> 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD) <b>SOF+RBV:</b> SOF w dawce 400 mg QD w połączeniu z RBV w dobowej dawce 600–1000 mg w zależności od masy ciała (przyjmowana 2x/dobę)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	8 (GLE/PB) lub 12 tyg. (SOF+RBV) OI / 24 tyg. FU

**Metodyka**

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Tak (brak opisu metody)



<b>CERTAIN-2 [5]</b>	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	Nie
<b>Utrata z badania</b>	<b>GLE/PIB:</b> 2/90 (2%) – przerwanie terapii z powodu AE (1); utrata z okresu obserwacji (1) <b>SOF + RBV:</b> 1/46 (2%) – przerwanie terapii z powodu AE
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego SOF + RBV
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT / mITT (z wykluczeniem pacjentów z niepowodzeniami leczenia z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

## SURVEYOR-1 [13–17]

**Wieloośrodkowe, wieloramienne nierandomizowane badanie otwartej próby, fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki różnych schematów terapeutycznych zawierających GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, z GT1, 4–6 HCV. Badanie składało się z dwóch części: I – oceniano 12-tygodniowe schematy GLE/PIB w różnych dawkach; II – oceniano schematy 8- i 12-tygodniowe GLE/PIB w różnych dawkach, zarejestrowany schemat leczenia stosowano wyłącznie w jednym ramieniu (część II).**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>WZW C (GT1, 4–6 HCV) zdefiniowane jako jedno z poniższych:               <ol style="list-style-type: none"> <li>obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA co najmniej 6 miesięcy przed skringiem oraz w momencie skringingu,</li> <li>obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA w momencie skringingu z wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe WZW C (lub biopsja wątroby przeprowadzona przed włączeniem do badania wskazująca na przewlekłe WZW C);</li> </ol> </li> <li>HCV RNA &gt;10 000 IU/mL podczas skringingu;</li> <li>Wiek 18–70 lat;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia przeciw HCV lub wcześniejsze leczenie za pomocą terapii opartej na PegIFN<math>\alpha</math>+RBV;</li> <li>W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów bez marskości: brak marskości stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR <math>\leq</math> 3 pkt, w skali Ishaka <math>\leq</math> 4 pkt) lub wskaźników: FibroScan &lt;12,5 kPa; F broTest <math>\leq</math> 0,72 i APRI <math>\leq</math> 2;</li> <li>W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: marskość wyrównana potwierdzona na podstawie biopsji (&gt;3 pkt w skali METAVIR, &gt;4 pkt w skali Ishaka) lub wskaźników: FibroTest <math>\geq</math>0,73 i APRI &gt;2, FibroScan <math>\geq</math>14,6 kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Poważne zagrażające życiu lub inne istotne przypadki nadwrażliwości na jakkolwiek lek w wywiadzie;</li> <li>Kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie trwania badania lub karmiące piersią lub mężczyźni, których partnerki są lub planują ciążę w trakcie trwania badania;</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 6 miesięcy od planowanego rozpoczęcia terapii w badaniu, które w opinii badacza mogłoby zakłócić adherencję;</li> <li>Pozytywny wynik testu na przeciwciała anti-HIV lub antygeny powierzchniowe HBV;</li> <li>Koinfekcja więcej niż 1 genotypem HCV;</li> <li>Choroba wątroby o podłożu innym niż przewlekłe WZW C;</li> <li>Stężenie HCV RNA w osoczu <math>\leq</math>10 000 IU/mL lub niewykrywalne / niemożliwe do oznaczenia stężenie HCV RNA podczas skringingu;</li> <li>Wcześniejsze leczenie WZW C za pomocą terapii DAA;</li> <li>Inne przyczyny, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do leczenia GLE, PIB lub RBV (w przypadku pacjentów z marskością);</li> <li>W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: udokumentowana marskość wątroby, w klasie B lub C w skali CTP (punktacja &gt;6) w wywiadzie, lub niewyrównana funkcja wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie żyłaków, stosowanie beta-adrenolityków na nadciśnienie wrotne lub wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa);</li> <li>Nieprawidłowości laboratoryjne: ALT/AST &gt;5 x ULN, CrCL &lt;50 mL/min; albumina &lt;LLN; INR &gt;1,5; hemoglobina &lt;LLN, płytki krwi &lt;90 000 komórek/mm<sup>3</sup>, ANC &lt;1500 komórek/<math>\mu</math>L, bilirubina pośrednia <math>\geq</math>1,5 x ULN, bilirubina bezpośrednia &gt;ULN;</li> <li>Przeszczep organu w wywiadzie.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** SVR4, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg. (GT1 HCV)
<b>Liczba pacjentów</b>	34
<b>Wcześniejsze leczenie schematem [%]</b>	
PegIFN $\alpha$ +RBV	15
SOF + RBV $\pm$ PegIFN	0
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	53,5 (10,3)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	56
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	97
<b>Odsetek pacjentów z GT HCV</b>	
<b>1a</b>	71
<b>1b</b>	29
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]</b>	
<b>CC</b>	68
<b>inny</b>	32
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,3 (1,1)

SURVEYOR-1 [13–17]		
	F0–F1	71
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F3	18
	F3	12
	F4	0
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja		
Schemat badania	<b>Część I:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>GLE/PIB 200/120 mg 12 tyg. (GT1 HCV; NC)</li> <li>GLE/PIB 200/40 mg 12 tyg. (GT1 HCV; NC)</li> </ul> <b>Część II:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT1 HCV; NC)</b></li> <li>GLE/PIB 200/120 mg 12 tyg. (GT1 HCV; CC)</li> <li>GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT4–6 HCV; NC)</li> </ul>	
Interwencje <sup>a</sup>	GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg)	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu <sup>a</sup>	8 tyg. OI / do 24 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	n/d	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania (%)	opis prawidłowy 1/34 (3%) – przedwczesne przerwanie leczenia	
Metodyka implementacji danych utraconych	Metoda imputacji wstecznej	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 30 dni od zakończenia terapii; korzystano ze słownika MedDRA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy	
Metoda analizy wyników	ITT / mITT (z wykluczeniem pacjentów z niepowodzeniem terapii z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne)	
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Nowa Zelandia, Australia, Puerto Rico)	
Sponsor badania	Abbvie Inc.	

a) Uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

## SURVEYOR-2 [13, 14, 18–24]

**Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie otwartej próby, fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii złożonej z GLE/PIB (±RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV. Badanie składało się z 4 części.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>WZW C (GT1–6 HCV) zdefiniowane jako jedno z poniższych:               <ol style="list-style-type: none"> <li>obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA co najmniej 6 miesięcy przez skринingiem oraz w momencie skринingu,</li> <li>obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA w momencie skринingu z wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe WZW C (lub biopsja wątroby przeprowadzona przed włączeniem do badania wskazująca na przewlekłe WZW C),</li> </ol> </li> <li>Wiek 18–70 lat;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia lub uprzednie leczenie za pomocą terapii opartej na PegIFNα+RBV (część I–IV) bądź SOF+RBV ± PegIFN (część III i IV);</li> <li>W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów bez marskości: brak marskości stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR ≤ 3 pkt, w skali Ishaka ≤ 4 pkt) lub wskaźników: FibroScan &lt;12,5 kPa; F broTest ≤ 0,72 i APRI ≤ 2;</li> <li>W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: marskość wyrównana potwierdzona na podstawie biopsji (&gt;3 pkt w skali METAVIR, &gt;4 pkt w skali Ishaka) lub wskaźników: F broTest ≥ 0,73 i APRI &gt; 2, FibroScan ≥ 14,6 kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Poważne zagrażające życiu lub inne istotne przypadki nadwrażliwości na jakikolwiek lek w wywiadzie;</li> <li>Kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie trwania badania lub karmiące piersią lub mężczyźni, których partnerki są lub planują ciążę w trakcie trwania badania;</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 6 miesięcy od planowanego rozpoczęcia dawkowania leku w badaniu, które, w opinii badacza, mogłoby zakłócić adherencję;</li> <li>Pozytywny wynik testu na przeciwciała anti-HIV lub na antygeny powierzchniowe HBV;</li> <li>Konfekcja więcej niż 1 genotypem HCV;</li> <li>Nieprawidłowości laboratoryjne: ALT/AST &gt;5 x ULN, CrCL &lt;50mL/min; a bumina &lt;LLN; INR &gt;1,5; hemoglobina &lt;LLN, płytki krwi &lt;90 000 komórek/mm<sup>3</sup>, ANC &lt;1500 komórek/μL, bilirubina pośrednia ≥1,5 x ULN, bilirubina bezpośrednia &gt;ULN;</li> <li>Przeszczep organu w wywiadzie.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, przełom wirusologiczny, nawrót choroby

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	część 2		część 3		część 4			
	NC	CC	NC	CC	NC			
	GLE/PIB 8 tyg.	GLE/PIB 8 tyg.	GLE/PIB 12/16 tyg. <sup>b</sup>	GLE/PIB 16 tyg.	GLE/PIB 12 tyg.	GLE/PIB 16 tyg.	GLE/PIB 8 tyg.	
<b>Liczba pacjentów</b>	54	29	28	22	40	47	203	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFN/IFN ±RBV	13	0	14	59	0	47	10
	SOF + RBV ± PegIFN	0	0	0	41	0	53	3
<b>Wiek w latach, średnia (SD) / mediana [zakres]</b>	55,3 (9,7)	47,2 (11,9)	55,2 (6,8)	59 [29–66]	56 [36–70]	59 [47–70]	55 [19–83]	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	61	52	54	64	60	77	48	
<b>Odsetek pacjentów z GT HCV</b>	1	0	0	0	0	0	0	
	2	100	0	0	0	0	71	
	3	0	100	100	100	100	100	0
	4	0	0	0	0	0	0	23
	5	0	0	0	0	0	0	1
	6	0	0	0	0	0	0	5
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	94	90	93	91	93	89	76	
<b>Odsetek pacjentów</b>	CC	41	38	43	14	50	28	43

SURVEYOR-2 [13, 14, 18–24]									
<b>z polimorfizmem IL28B [%]</b>	inny	59	62	57	86	50	72	57	
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD) / mediana [zakres]</b>		6,6 (0,8)	6,3 (0,7)	6,4 (0,5)	6,1 [4,7–7,3]	6,2 [4,2–7,1]	6,5 [4,6–7,2]	6,45 [0,75–7,62]	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>F0–F1</b>	81	69	0	68	0	0	84	
	<b>F3</b>	13	7	0	9	0	0	6	
	<b>F3</b>	6	24	0	23	0	0	10	
	<b>F4</b>	0	0	100	0	100	100	0	
<b>Punktacja w skali Childa-Pugha [% pacjentów]</b>	<b>5</b>	bd	bd	86	bd	bd	bd	bd	
	<b>6</b>	bd	bd	14	bd	bd	bd	bd	
<b>Interwencja<sup>a</sup></b>									
<b>Schemat badania</b>	<b>Część I (RCT/nRCT):</b> GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT2/3 HCV; NC); GLE/PIB 200/120 mg 12 tyg. (GT2/3 HCV; NC); GLE/PIB 200/120 mg + RBV (GT2/3 HCV; NC) GLE/PIB 200/40 mg (GT3 HCV; NC)								
	<b>Część II (RCT/nRCT):</b> <b>GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT2 HCV; NC)*</b> <b>GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT3 HCV; NC; TN)*</b> GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT3 HCV; NC; TE) <b>GLE/PIB 300/120 mg 12/16 tyg.<sup>b</sup> (GT3 HCV; CC)*</b> GLE/PIB 300/120 mg + RBV 12 tyg. (GT3 HCV; CC)								
	<b>Część III (RCT/nRCT):</b> GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT3 HCV; NC); <b>GLE/PIB 300/120 mg 16 tyg. (GT3 HCV; NC)*</b> <b>GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT3 HCV; CC)*</b> <b>GLE/PIB 300/120 mg 16 tyg. (GT3 HCV; CC)*</b>								
	<b>Część IV (nRCT):</b> <b>GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT2/4/5/6 HCV; NC)*</b>								
	* – ramiona uwzględnione w niniejszej analizie								
	<b>Interwencja<sup>a</sup></b>	GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg)							
	<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu<sup>a</sup></b>	8 lub 12 lub 16 tyg. OI / do 24 tyg. FU							
	<b>Metodyka</b>								
		<b>Ramię GLE/PIB 12 tyg. cz.2</b>		<b>Ramię GLE/PIB 16 tyg. cz.3</b>		<b>Pozostałe ramiona<sup>a</sup></b>			
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA		IIA		IID			
<b>Randomizacja</b>	TAK; metoda komputerowa; stratyfikacja ze względu na historię wcześniejszego leczenia przeciw HCV (TN/TE)		TAK brak opisu metody		NIE				
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK (system interaktywny)		bd		n/d				
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny								
<b>Zaślepienie</b>	NIE								
<b>Utrata z badania (%)<sup>a</sup></b>	<b>cz. 2:</b> GLE/PIB 12/16 tyg. (GT3 HCV; CC): 0/28 (0%); GLE/PIB 8 tyg. (GT2 HCV; NC): 1/54 (2%) – utrata z okresu obserwacji GLE/PIB 8 tyg. (GT3 HCV; NC): 1/29 (3%) – wycofanie zgody <b>cz. 3:</b> GLE/PIB 16 tyg. (GT3 HCV; NC): 0/22 (0%) GLE/PIB 12 tyg. (GT3 HCV; CC): 1/40 (3%) – utrata z okresu obserwacji GLE/PIB 16 tyg. (GT3 HCV; CC): 0/47 (0%) <b>cz. 4</b>								

**SURVEYOR-2 [13, 14, 18–24]**

GLE/PIB 8 tyg. (GT2, 4–6 HCV; NC): opis niejasny, 5/203 (2%) – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (1), utrata z okresu obserwacji (1), brak oceny SVR12, nie podano przyczyny (3)

<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Metoda imputacji wstecznej <sup>c</sup>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 30 dni od zakończenia terapii; korzystano ze słownika MedDRA <sup>c</sup>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy <sup>c</sup>
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT / mITT (z wykluczeniem pacjentów z niepowodzeniem terapii z przyczyn innych niż niepowodzenie wirusologiczne)
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8 (część nRCT)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Francja, Republika Korei, Nowa Zelandia, Tajwan, USA, Wielka Brytania)
<b>Sponsor badania</b>	Abbvie Inc.

a) Uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

b) W toku badania terapię wydłużono do 16 tyg. w przypadku pacjentów wcześniej leczonych

c) Informacje pochodzą z protokołu, który obejmuje cz. 1 i cz. 2 badania SURVEYOR-II. Nie odnaleziono informacji dotyczących cz. 3 i 4.

## A.2.2. Charakterystyki badań dla technologii alternatywnych

### HALLMARK-DUAL [180–184]

Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV w leczeniu pacjentów zakażonych GT1b HCV, bez historii wcześniejszego leczenia, uprzednio leczonych z brakiem odpowiedzi na PegIFN $\alpha$ +RBV lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją na leczenie oparte na IFN

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. BMI 18–35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>3. Pacjenci z pWZW C zakażeni GT1b HCV Choroba potwierdzona obecnością przeciwciał anti-HCV, RNA wirusa HCV, pozytywnym genotypowaniem HCV w ciągu 6 mies. poprzedzającymi badanie kwalifikacyjne lub pozytywną biopsją wątroby;</li> <li>4. Pacjenci włączeni do grupy nieleczonych – brak historii przyjmowania RBV, IFN w jakiegokolwiek postaci czy leków DAA przeznaczonych dla terapii HCV;</li> <li>5. Pacjenci włączani do grupy opornych na leczenie – wcześniejsze leczenie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV nie przyniosło odpowiedzi<sup>a</sup> lub tylko częściową odpowiedź<sup>b</sup>;</li> <li>6. Pacjenci włączeni do grupy chorych uprzednio niekwalifikujących się do/ nietolerujących schematu PegIFN<math>\alpha</math>+RBV – pacjenci z historią leczenia PegIFN<math>\alpha</math>+RBV lub nie, którzy ponadto odznaczają się objawami: depresja, anemia, neutropenia lub wyrównane, zaawansowane włóknienie albo marskość wątroby z trombocytopenią;</li> <li>7. RNA HCV przynajmniej na poziomie 10 000 IU/ml;</li> <li>8. Włączano pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną: biopsją przeprowadzoną w okresie do 3 lat, testem FibroScan;</li> <li>9. Zobowiązanie do przestrzegania efektywnych metod antykoncepcji przez okres badania i przynajmniej 12 tyg. od ostatniej dawki leków;</li> <li>10. Negatywny wynik ciążyowy u kobiet przeprowadzony w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką leku;</li> <li>11. Kobiety niekarmiące;</li> <li>12. Mężczyźni, których partnerki nie są w ciąży.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeszczep organu (m.in. wątroba; za wyjątkiem rogówki czy włosów),</li> <li>2. W przypadku grupy pacjentów uprzednio niekwalifikujących się do/ nietolerujących schematu PegIFN<math>\alpha</math>+RBV – pacjenci z depresją o wskaźniku PHQ-9 <math>\geq 20</math>;</li> <li>3. W pozostałych grupach – pacjenci o umiarkowanej/ ciężkiej depresji;</li> <li>4. Koinfekcja wirusem HBV lub HIV;</li> <li>5. Diagnoza nowotworu w okresie do 5 lat (za wyjątkiem raka in situ, raka podstawnomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry);</li> <li>6. Udokumentowany lub podejrzewany HCC;</li> <li>7. Niewyrównana choroba wątroby;</li> <li>8. Zaburzenie medyczne przyczyniające się do przewlekłej choroby Wątroby innej niż pWZW C;</li> <li>9. Diagnoza przewlekłego WZW B (w przypadku wyleczenia, pacjent może być włączony do badania),</li> <li>10. Choroba żołądkowo-jelitowa lub zabiegi chirurgiczne wpływające na absorpcję podanego leku;</li> <li>11. Historia infekcji HIV;</li> <li>12. Hemofilia;</li> <li>13. Niekontrolowana cukrzyca;</li> <li>14. Potwierdzone niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>15. Inny czynnik medyczny czy społeczny, wliczając uzależnienie od substancji czynnych, który podważa zasadność uczestnictwa pacjenta w badaniu;</li> <li>16. Historia diagnozy ciężkich zaburzeń psychiatrycznych, uwzględniając: schizofrenię, psychozę, chorobę dwubiegunową, zespół stresu pourazowego oraz manię;</li> <li>17. Brak możliwości przyjmowania leków drogą doustną;</li> <li>18. Ograniczony dostęp do żył;</li> <li>19. Niespełnienie minimalnych wymogów dot. wskaźników fizycznych i laboratoryjnych;</li> <li>20. Historia nadwrażliwości na leki o podobnej strukturze do DCV czy ASV;</li> <li>21. Przyjęcie leków badanych lub PLC do 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>22. Historia przyjmowania DAA (przeznaczonych do leczenia zakażenia HCV) oraz PEG IFN<math>\alpha</math> czy RBV w okresie do 12 tyg. przed badaniem kwalifikacyjnym;</li> <li>23. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży;</li> <li>24. Więźniowie lub osoby przetrzymywane;</li> <li>25. Pacjenci obowiązkowo hospitalizowani w celu leczenia chorób psychiatrycznych czy fizycznych (np. infekcyjnych).</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12 u pacjentów TN i z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię

**Pozostałe PK:** SVR12 u pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją na wcześniejszą terapię, SVR24, EOT, odsetek pacjentów z HCV RNA < 25 IU/ml w 1., 2., 4., 6., 8., 12. tygodniu terapii

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji <sup>e</sup>	DA24 TN	DA24 TE	DA24 p-wskazania/ nietolerancja PR
Liczebność grup	205	205	235
Wcześniejsze leczenie [%]			
PegIFN $\alpha$ +RBV	0	100	72 <sup>d</sup>

<b>HALLMARK-DUAL [180–184]</b>				
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>		55 (20–79)	58 (23–77)	60 (24–77)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>		49	54	42
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>		66	72	72
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	<b>1b</b>	100	100	100
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	<b>CC</b>	37	14	35
	<b>CT</b>	49	60	43
	<b>TT</b>	14	24	17
	<b>Nieznany</b>	0	1	4
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b>	16	31	47
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>		0	0	0
<b>Interwencja i komparator</b>				
<b>Schemat badania</b>	Część RCT: DA24 vs PLC (pacjenci uprzednio nieleczeni) Część nRCT: DA24 (pacjenci uprzednio leczeni oraz z p-wskazaniami/nietolerancją)			
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (jedna tabletki 60 mg);</li> <li>• ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 200 mg/dzień (kapsułka 100 mg 2 x dzień)</li> </ul>			
<b>Kointerwencje</b>	<p>Dopuszczalny schemat PegIFN<math>\alpha</math>+RBV w ramach terapii ratunkowej u pacjentów z wcześniejszym brakiem odpowiedzi lub u nieleczonych niewłączonych do grupy PLC, u których odnotowano: przełom wirusologiczny, nieskuteczność leczenia, HCV RNA &lt; 400 000 IU/ml, przedłużenie przestrzegania metod antykoncepcyjnych o kolejne 24 tyg. od ostatniej dawki PegIFN<math>\alpha</math>+RBV.</p> <p>PEG IFN<math>\alpha</math>-2a wstrzykiwano podskórnym w dawce 180 <math>\mu</math>g/0,5 ml raz dziennie. RBV podawano doustnie raz w tygodniu w dawce 1000 mg lub 1200 mg</p>			
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	24 tyg. (w przypadku wprowadzenia terapii ratunkowej: 24 tyg. lub 48 tyg.) OI / 24 tyg. FU			
<b>Metodyka</b>				
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA/IIID <sup>c</sup>			
<b>Randomizacja</b>	Część RCT (pacjenci DA24 TN): pacjenci zostali zrandomizowani metodą IVRS w schemacie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na marskość wątroby. Badanie miało charakter randomizowany tylko przez pierwsze 12 tyg. trwania. Pozostałe ramiona (DA24 TE oraz DA24 p-wsk. /nietolerancja IFN) miały charakter nRCT			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (do 12 tyg. terapii)			
<b>Zaślepienie</b>	Część RCT (pacjenci DA24 TN): TAK; zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, badacze, analitycy, sponsor. Zaślepienie obejmowało tyko pierwsze 12 tyg. badania.			
<b>Utrata z badania</b>	<p>TAK; opis prawidłowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DA24 TN: 15/205 (7%), przyczyny: 8– niska skuteczność, 6– AEs, 1– utrata z okresu obserwacji</li> <li>• DA24 TE: 28/205 (14%), przyczyny: 26– niska skuteczność, 2– AEs</li> <li>• DA24 p-wskazania/nietolerancja IFN: 27/235 (11,5%), przyczyny: 20– niska skuteczność, 2– AEs, 4– wycofanie zgody, 1– decyzja pacjenta</li> </ul>			



<b>HALLMARK-DUAL [180–184]</b>	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W analizie głównej brakujące dane dotyczące SVR12 były traktowane jako niepowodzenie leczenia. Dodatkowo, przeprowadzono analizę, w której w miejsce brakujących wartości SVR12 brano pod uwagę wartości SVR po 12 tygodniu leczenia (uzyskane w kolejnym pomiarze)
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority;</i> <i>Celem jest pokazanie, że dla SVR12 dolny próg przedziału 95% CI dla schematu DCV + ASV jest większy od wartości historycznej SVR12 (68%) uzyskanej dla schematu TVR + PegIFN<math>\alpha</math>+RBV w badaniu ADVANCE</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: mITT, Bezpieczeństwo: ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	Część nRCT: 7/8 (NICE)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Afryka Północna i Południowa, Europa, Azja)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb

- a) Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV definiowano jako pacjentów, u których nie odnotowano spadku HCV RNA przynajmniej o 1 log<sub>10</sub> IU/ml po 4 tyg. leczenia PegIFN $\alpha$ +RBV albo o 2 log<sub>10</sub> IU/ml po 12 tyg. leczenia.
- b) Pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV definiowano jako pacjentów, u których odnotowano spadek HCV RNA przynajmniej o 2 log<sub>10</sub> IU/ml po co najmniej 12 tyg. leczenia, ale u których nie zaobserwowano długotrwałego efektu w postaci poziomu RNA HCV na poziomie niewykrywalności.
- c) Randomizacją objęto pacjentów uprzednio nieleczonych i dotyczyła grup: DA24 oraz PLC. Grupy DA24 (oporni na leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV) oraz DA24 (p-wsk. /nietolerancja IFN/PR) miały charakter nRCT.
- d) Uwzględniono 170 pacjentów z nietolerancją na PegIFN $\alpha$ +RBV.
- e) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy

## Kumada 2016 [192–195]

**Wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV względem TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV w populacji japońskiej u pacjentów nieleczonych i z nawrotem pWZW C zakażonych GT1b HCV**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
14. Wiek 20–70 lat (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby 20–75 lat); 15. Poziom HCV RNA powyżej 100 000 IU/ml; 16. Pacjenci zakażeni GT1b HCV; 17. Nieleczeni pacjenci nie byli poddani terapii HCV opartej na IFN, RBV czy DAA; 18. Pacjenci z nawrotem choroby pod koniec wcześniejszego leczenia PegIFN $\alpha$ +RBV osiągnęli RNA HCV na poziomie niewykrywalności, który w ciągu pierwszych 24 tyg. okresu FU (ang. <i>follow-up</i> ) wrócił do poziomu wykrywalności	19. Pacjenci z HCC; 20. Koinfekcja wirusem HBV lub HIV; 21. Inne ciężkie lub niekontrolowane powikłania; 22. W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych – marskość wątroby.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** EOT, bezpieczeństwo, SVR24, odsetek pacjentów z HCV RNA < LLOQ w:

- 1., 2., 4., 6., 8., 12. tygodniu terapii
- zarówno w 4. jak i 12. tygodniu terapii,
- 4., 12. i 24. tygodniu po zakończeniu leczenia;

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	DA24 TN	DA24 TE
<b>Liczebność grup</b>	119	22
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>		
PegIFN + RBV	0	100
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)]</b>	57 (20–70)	65 (45–75)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	40	32
<b>Odsetek pacjentów rasy białej<sup>b</sup> [%]</b>	0	0
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>		
<b>1a</b>	0	0
<b>1b</b>	100	100
<b>CC</b>	66	73
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>		
<b>CT</b>	32	14
<b>TT</b>	1	5
<b>Inne</b>	1	9
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,84 (0,6)	7,01 (0,5)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>		
<b>F0–F1</b>	61	64
<b>F2</b>	14	9
<b>F3</b>	13	18
<b>F4<sup>c</sup></b>	5	5
<b>Nie raportowano</b>	8	5
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0

<b>Kumada 2016 [192–195]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	Część RCT (pacjenci TN)– porównanie w układzie grup równoległych: Grupa DCV24 + ASV24: schemat DCV + ASV przez 24 tyg., Grupa TVR12 + PR24: schemat TVR + PegIFNα+RBV przez 12 tyg., a następnie leczenie PegIFNα+RBV przez 12 tyg.,  Część nRCT(pacjenci TE) – jednoramienna: Grupa DCV24 + ASV24: schemat DCV + ASV przez 24 tyg.
<b>Interwencje</b>	DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (tabletki), codziennie przez 24 tyg. ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 200 mg/dzień (100 mg kapsułka 2 razy dziennie), codziennie przez 24 tyg.
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA/IIID <sup>d</sup>
<b>Randomizacja</b>	TAK; stratyfikacja ze względu na genotyp IL28B <i>rs8099917</i> (TT/inny niż TT) w schemacie 1:1 metodą komputerową
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)
<b>Zaślepienie</b>	NIE (otwarta próba)
<b>Utrata z badania</b>	Opis prawidłowy; • DCV + ASV (TN): 11/119 (9%), w tym 6 (5%) –AE, 4 (3%) – brak skuteczności, 1 (1%)– ciąża • DCV + ASV (TE):1/22 (5%) z powodu AE
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizie poddano wszystkich pacjentów którzy otrzymali terapię)
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	Część nRCT: 6/8 (NICE)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy

b) 100% pacjentów, którzy wzięli udział w tym badaniu było rasy azjatyckiej.

c) Pacjenci, u których stwierdzono marskość wątroby za pomocą biopsji lub metod obrazowania nie byli włączani do badania; pomimo tego w trakcie badania u kilku pacjentów wykazano marskość wątroby (F4) za pomocą badania FibroTest

d) Pacjenci wcześniej nieleczeni zostali poddani randomizacji; pacjenci z historią poprzedniego leczenia nie byli randomizowani.

## Kumada 2014 [185–191]

**Wieloośrodkowe dwuramiennie, otwarte badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu DCV + ASV w populacji japońskiej u chorych na pWZW C zakażonych wirusem o GT1b HCV, którzy nie tolerują/ nie kwalifikują się do leczenia PegIFN $\alpha$ +RBV lub leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV jest u nich nieskuteczne.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 20–75 lat;</li> <li>2. BMI: 16–35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>3. Pacjenci zakażeni GT1b HCV;</li> <li>4. Poziom HCV RNA <math>\geq</math> 100 000 IU/ml;</li> <li>5. Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PegIFN<math>\alpha</math>+RBV nie mogą być poddani terapii opartej na IFN z uwagi na komplikacje medyczne (np. anemia, neutropenia, depresja), wiek lub inne czynniki (np. cukrzyca, choroby autoimmunologiczne), oraz nie byli wcześniej poddani leczeniu;</li> <li>6. Pacjenci nietolerujący terapii opartej na IFN, byli leczeni przez nie dłużej niż 12 tyg. i zrezygnowali z terapii PegIFN<math>\alpha</math>+RBV z uwagi na działania toksyczne związane z przyjmowaniem IFN lub RBV;</li> <li>7. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV (12 tyg. terapii RNA HCV przyniosło spadek poziomu RNA HCV <math>&lt;2</math> log<sub>10</sub> względem punktu wyjściowego) oraz pacjenci z odpowiedzią częściową (<math>&gt;12</math> tyg. leczenie nie przyniosło spadku RNA HCV do poziomu niewykrywalności) ;</li> <li>8. (dotyczy nie więcej 10% włączonych do badania chorych) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby poświadczoną biopsją lub spełniającą warunki algorytmu opisanego w publikacji Ikeda 2000</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z HCC</li> <li>2. Współzakażenie wirusem HBV lub HIV;</li> <li>3. Uprzednie stosowanie inhibitorów proteazy NS5A lub NS3;</li> <li>4. Poziom ALT <math>\geq 5</math> ULN ;</li> <li>5. Poziom całkowitej bilirubiny <math>\geq 2</math> mg/dl;</li> <li>6. Międzynarodowy wskaźnik k znormalizowany (czasu protrombinowego) na poziomie <math>\geq 1,7</math>;</li> <li>7. Poziom albuminy <math>\leq 3,5</math> g/dl;</li> <li>8. Liczba płytek krwi <math>&lt;50</math> 000/mm<sup>3</sup>.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR24

Pozostałe PK: Poziom HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia, EOT, SVR12, bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji		DA24 (p-wsk./nietolerancja PR)	DA24 (uprzednio leczeni nieskutecznie)
Liczebność pacjentów		135	87
Wcześniejsze leczenie [%]	Schematy oparte na IFN	0 <sup>a</sup>	100
Wiek w latach, mediana (zakres)		64 (24–75)	60 (42–74)
Odsetek mężczyzn [%]		28	45
Odsetek pacjentów rasy białej [%] <sup>b</sup>		0	0
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0	0
	1b	100	100
	CC	70	18
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CT	30	76
	TT	1	6
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml ], średnia (SD)		6,6 (0,6)	6,8 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	8	13
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	DA24 (p-wsk./nietolerancja IFN) DA24 (uprzednio leczeni nieskutecznie)
-----------------	---

<b>Kumada 2014 [185–191]</b>	
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (tabletki), codziennie przez 24 tyg.,</li> <li>• ASV: doustnie 200 mg/dzień, łączna dawka (po jednej kapsułce 100 mg 2 x dzień), codziennie przez 24 tyg.</li> </ul>
<b>Kointerwencje</b>	W grupie pacjentów wcześniej nieodpowiadających na leczenie, w przypadku odnotowania nieskuteczności obecnej terapii (w 8 tyg. leczenia lub później: wzrost poziomu wirusa o 1 log <sub>10</sub> lub RNA HCV na poziomie ≥15 IU/ml), schemat PegIFNα+RBV jest dopuszczalny w ramach terapii ratunkowej (czas trwania: 24 tyg.).
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia</b>	24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (ocenie podlegali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku);
<b>Utrata z badania</b>	<p>Grupa DA24 (p-wsk./nietolerancja IFN): 14/135 (10%); opis prawidłowy: AE (n=9), brak skuteczności (n=4), decyzja pacjenta (n=1)</p> <p>Grupa DA24 (uprzednio leczeni nieskutecznie): 14/87 (16%); opis prawidłowy: AE (n=2), brak skuteczności (n=11), decyzja pacjenta (n=1)</p>
<b>Metody implementacji utraconych danych</b>	Brakujące wartości SVR traktowane były jako niepowodzenie w takcie terapii.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol–Myers Squibb

- a) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PegIFNα+RBV nie byli uprzednio leczeni. Pacjenci nietolerujący schematu PegIFNα+RBV wykazali nietolerancję na leczenie w ciągu 12 tyg. przyjmowania IFN/RBV
- b) 100% pacjentów włączonych do badania było rasy azjatyckiej.

## Toyota 2017 [196]

Wieloośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepienie badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na DCV u pacjentów wcześniej leczonych oraz nieleczonych z GT1 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 20</math> lat;</li> <li>2. Pacjenci zakażeni GT1a lub 1b HCV; wcześniej leczeni lub nieleczeni</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10^5</math> IU/ml;</li> <li>4. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych: udokumentowany wcześniejszy brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nietolerancja na leczenie oparte na IFN</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zakażenie wirusem HIV lub HBV w wywiadzie</li> <li>2. Przebyta choroba nowotworowa do 5 lat przed rekrutacją do badania</li> <li>3. HCC potwierdzony metodą obrazowania lub biopsji</li> <li>4. Udowodniona niewyrównana marskość wątroby (w tym obecność wodobrzusza lub encefalopatii wątrobowej)</li> <li>5. Poziom ALT <math>\geq 5</math> ULN ;</li> <li>6. Poziom całkowitej bilirubiny <math>\geq 2</math> mg/dL (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta w wywiadzie)</li> <li>7. INR <math>\geq 1,7</math>;</li> <li>8. Poziom albuminy <math>&lt; 3,5</math> g/dL;</li> <li>9. Klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> mL/min</li> <li>10. Liczba płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math></li> <li>11. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych: wcześniejsza terapia schematami opartymi na IFN, RBV lub stosowanie jakichkolwiek innych terapii anty-HCV.</li> <li>12. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych: wcześniejsze stosowanie leków z grupy inhibitorów proteazy NS3, inhibitorów NS5A lub nienukleozydowych inhibitorów NS5B.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: EOT, SVR12 w każdej z badanych kohort, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	DA24	
Liczebność pacjentów	75	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, mediana (zakres)	61 (26–81)	
Odsetek mężczyzn [%]	39	
Odsetek pacjentów rasy białej [%] <sup>b</sup>	0	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1b	99
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	68
	Inny niż CC	32
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml ], mediana (zakres)	6,8 (5–8)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	19
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	DA24 vs DCV-TRIO (DCV+ASV+BCV przez 12 tyg.)
Interwencje	<p>Grupa DA24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV: łączna dawka 60 mg/dzień, raz dziennie, codziennie przez 24 tyg.,</li> <li>• ASV: łączna dawka 200 mg/dzień, 2 x dziennie po jednej kapsułce 100 mg, codziennie przez 24 tyg.</li> </ul>
Kointerwencje	bd

<b>Toyota 2017 [196]</b>	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, w schemacie 2:1, ze stratyfikacją ze względu na status marskości wątroby
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójnie zaślepienie; Pacjenci z grupy DA24 przyjmowali przypisaną interwencję + placebo przez 24 tygodnie. Pacjenci z grupy DCV-TRIO otrzymywali przypisaną interwencję + placebo przez 12 tygodni, następnie kontynuowali przyjmowanie placebo do 24 tygodnia
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (ocenie podlegali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leków);
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	11/75 (15%); opis prawidłowy, przyczyny: AEs (n=7), rezygnacja na prośbę pacjenta (n=1), brak skuteczności (n=3)
<b>Metody implementacji utraconych danych</b>	W przypadku brakującej wartości SVR12, przypisywano wartość najbliższego dostępnego pomiaru, następującego po wizycie w 12 tygodniu od zakończenia terapii
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa<sup>c</sup></b>	<i>Non-inferiority; Celem jest wykazanie, że dolny próg przedziału ufności wartości SVR12 uzyskanej w grupie DCV-TRIO jest wyższy niż próg wynoszący 79%, ustalony na podstawie wartości historycznej w analogicznej populacji pacjentów, którzy otrzymywali symeprewir skojarzony z PegIFNα+RBV w badaniach 3 fazy .</i>
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squ bb

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy

b) 100% pacjentów włączonych do badania było rasy azjatyckiej

c) Dotyczy ramienia nie włączonego do niniejszej analizy (DCV-TRIO)

**Wei 2016 [198]**

**Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych na DCV + ASV u pacjentów zakażonych GT1b HCV z nietolerancją lub przeciwskazaniem do terapii interferonowej z/bez RBV**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>2. Zakażenie GT1b HCV, potwierdzone na podstawie obecności HCV RNA i przeciwciał anti-HCV podczas skriningu oraz: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Obecności przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub pozytywnego testu genotypu HCV co najmniej 6 miesięcy przez skriningiem lub</li> <li>b. Biopsji wątroby potwierdzającej przewlekłe zakażenie HCV (udowodniona marskość i/lub stan zapalny)</li> </ol> </li> <li>3. Pacjenci, którzy wykazali nietolerancję na wcześniejszą terapię opartą na IFN±RBV lub mają przeciwskazania do takiej terapii i spełniają jedno z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia: Pacjenci z nietolerancją na IFN±RBV–udokumentowany spadek hemoglobiny poniżej 8,5 g/dL podczas poprzedniej terapii, pacjenci z przeciwskazaniem do IFN±RBV–poziom hemoglobiny poniżej 10,0 g/dL, ale nie mniej niż 8,5 g/dL podczas skriningu</li> <li>b. Neutropenia: Pacjenci z nietolerancją na IFN±RBV–udokumentowany spadek bezwzględnej liczby neutrofilii poniżej <math>0,5 \times 10^9</math> komórek/L podczas poprzedniej terapii, pacjenci z przeciwskazaniem do IFN±RBV– bezwzględna liczba neutrofilii poniżej <math>1,5 \times 10^9</math> komórek/L, ale nie mniej niż <math>50 \times 10^9</math> komórek/L podczas skriningu</li> <li>c. Trombocytopenia: Pacjenci z nietolerancją na IFN±RBV–udokumentowany spadek liczby płytek krwi poniżej 25000 komórek/mm<sup>3</sup> podczas poprzedniej terapii, pacjenci z przeciwskazaniem do IFN±RBV– liczba płytek krwi poniżej <math>90 \times 10^9</math> komórek/L, ale nie mniej niż <math>50 \times 10^9</math> komórek/L podczas skriningu</li> </ol> </li> <li>4. Poziom HCV RNA <math>\geq</math> 10000 IU/ml;</li> <li>5. Negatywny wynik testu na HIV i HBsAg</li> <li>6. BMI podczas skriningu w granicach od 18 do 35 kg/m<sup>2</sup> włącznie</li> <li>7. Wyrównana marskość wątroby, udokumentowana na podstawie biopsji wątroby (w przypadku krajów, w których biopsja nie jest wymaga do rozpoczęcia leczenia, dopuszcza się ocenę zwłóknienia na podstawie nieinwazyjnego obrazowania np. Fibroscan) lub brak marskości wątroby, potwierdzony za pomocą biopsji w ciągu 3 lat przed rekrutacją do badania.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie schematami opartymi na DAA</li> <li>2. Stan zdrowia przyczyniający się do przewlekłej choroby wątroby innej niż WZW C</li> <li>3. Udowodniona niewyrównana marskość wątroby (w tym obecność wodobrzusza, krwawiących żyłaków, encefalopatii wątrobowej)</li> <li>4. Diagnoza lub podejrzenie HCC lub innego nowotworu</li> <li>5. Niekontrolowana cukrzyca lub nadciśnienie</li> <li>6. Umiarkowana lub ciężka depresja w wywiadzie (dopuszcza się dobrze kontrolowaną łagodną depresję</li> <li>7. Bilirubina całkowita <math>\geq</math> 34 <math>\mu</math>mol/L (lub <math>\geq</math> 2 mg/dL) – nie dotyczy pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie</li> <li>8. ALT <math>\geq</math> 5 x ULN</li> <li>9. Abumina <math>&lt;</math> 3,4 g/dL (35 g/L)</li> <li>10. Pacjenci z poziomem alfa-fetoproteiny <math>&gt;</math> 100 ng/mL lub <math>\geq</math> 50 i <math>\leq</math> 100 ng/mL kierowani są na USG wątroby, na podstawie którego wykluczani są pacjenci z podejrzeniem HCC</li> <li>11. Poziom hemoglobiny <math>&lt;</math> 8,5 g/dL</li> <li>12. Bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;</math> <math>0,5 \times 10^9</math> komórek/L</li> <li>13. Liczba płytek krwi <math>&lt;</math> 50000 komórek/mm<sup>3</sup></li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR24

**Pozostałe PK:** SVR12, AEs, odsetek pacjentów, którzy uzyskali SVR24 w zależności zidentyfikowanego od polimorfizmu rs12979860, HCV RNA  $<$  LLOQ oraz HCV RNA niewykrywalne w 1, 2, 4, 6, 8 i 12 oraz równocześnie w 4 i 12 tygodniu terapii, EOT, HCV RNA niewykrywalne w 12 i 24 tygodniu po zakończeniu terapii

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	DA24
Liczebność pacjentów	159
Wcześniejsze leczenie [%]	74 <sup>a</sup>
Schematy oparte na IFN	
Wiek w latach, mediana (zakres)	56 (20–74)
Odsetek mężczyzn [%]	35
Odsetek pacjentów rasy białej [%] <sup>b</sup>	0
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	60
	36



<b>Wei 2016 [198]</b>	
<b>TT</b>	4
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml ], mediana (zakres)</b>	6,71 (4,0–7,8)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b> 33
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	bd
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	DA24
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV: łączna dawka 60 mg/dzień, raz dziennie, codziennie przez 24 tyg.,</li> <li>• ASV: łączna dawka 200 mg/dzień, 2 x dziennie po jednej kapsułce 100 mg, codziennie przez 24 tyg.</li> </ul>
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (ocenie podlegali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leków);
<b>Utrata z badania</b>	9/159 (6%); opis prawidłowy; brak skuteczności (n=6), AEs (n=2), zgon (n=1)
<b>Metody implementacji utraconych danych</b>	W przypadku brakującej wartości, przypisywano wartość najbliższego dostępnego pomiaru, następującego po punkcie czasowym, w którym nie wykonano pomiaru.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA System Organ Class
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Chiny, Republika Korei, Tajwan)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb

a) Dotyczy 117 pacjentów, którzy przerwali wcześniejszą terapię opartą na IFN z powodu nietolerancji

b) 100% pacjentów włączonych do badania było rasy azjatyckiej

## Kawkami 2016 [199]

Wieloośrodkowe badanie pilotażowe, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę terapii DCV + ASV stosowanej u hemodializowanych pacjentów z WZW C w porównaniu z grupą kontrolną (pacjenci z WZW C z prawidłową funkcją nerek)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek &gt; 20 lat</li> <li>2. Przewlekłe zakażenie GT1b HCV</li> <li>3. Pacjenci hemodializowani z prognozowaną długością życia &gt; 5 lat lub pacjenci z prawidłową funkcją nerek (grupa kontrolna)</li> <li>4. Pacjenci z oczekiwaną dobrą odpowiedzią na terapię DA24, wybrani na podstawie braku szczepów opornych na inhibitory NS5A (<i>inhibitor resistance-associated variants</i>, RAVs)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choroba wątroby niezwiązana z HCV</li> <li>2. Niewyrównana funkcja wątroby</li> <li>3. Nowotwór wątroby</li> <li>4. Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>5. Ciąża lub kamienie piersią</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: Farmakokinetyka, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	DA24 (pacjenci hemodializowani)	DA24 (pacjenci z prawidłową funkcją nerek)
Liczebność pacjentów	18	54
Wcześniejsze leczenie [%]	bd	bd
Wiek w latach, mediana (zakres)	68 (47–82)	67 (48–83)
Odsetek mężczyzn [%]	78	78
Odsetek pacjentów rasy białej [%] <sup>b</sup>	0	0
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1b	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	TT	50
	TG	50
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml ], mediana (zakres)	6,0 (4,0–7,0)	6,0 (2,0–8,0)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	17
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0

Schemat badania	DA24
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV: łączna dawka 60 mg/dzień, raz dziennie, codziennie przez 24 tyg.,</li> <li>• ASV: łączna dawka 200 mg/dzień, 2 x dziennie po jednej kapsułce 100 mg, codziennie przez 24 tyg.</li> </ul>
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIC
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd

<b>Kawakami 2016 [199]</b>	
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (ocenie podlegali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leków)
<b>Utrata z badania</b>	<u>DA24 (pacjenci hemodializowani)</u> – 0/18 (0%) <u>DA24 (pacjenci z prawidłową funkcją nerek)</u> – 2/54 (4%), opis prawidłowy; Przyczyny: brak skuteczności (n=1), wzrost poziomu ALT (n=1)
<b>Metody implementacji utraconych danych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierane były co najmniej co 4 tygodnie aż do 12 tygodnia po zakończeniu terapii
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Nie testowano żadnej hipotezy</i>
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	Japońskie Ministerstwo Pracy, Zdrowia i Opieki Społecznej.

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy

b) 100% pacjentów włączonych do badania było rasy azjatyckiej

## ALLY-2 [171, 255]

## Wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + SOF w populacji pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych, zakażonych HCV, u których występuje koinfekcja HIV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
23. Wiek $\geq 18$ lat; 24. Pacjenci zakażeni GT1–6 HCV; 25. Pacjenci wcześniej leczeni (zakończone w ciągu 12 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN $\alpha$ $\pm$ RBV, NS5B, w tym SOF) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA); 26. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej; 27. Pacjenci z koinfekcją HIV (leczeni lub nieleczeni ART); 28. W przypadku stosowania ART, obecność $< 50$ kopii wirusa HIV-1/mL RNA wykazana podczas badania kwalifikacyjnego i $< 200$ kopii na co najmniej 8 tyg. przed badaniem kwalifikacyjnym oraz a liczbę komórek CD4+ wynoszącą przynajmniej 100/mL; 29. Ujemny wyn k HBsAg; 30. BMI 18–35 kg/m <sup>2</sup> ; 31. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnymi, testem FibroScan ( $> 14,6$ kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikujących testu FibroTest (wynik $\geq 0,75$ ) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI <sup>a</sup> (wynik $> 2$ )	1. Oportunistyczne infekcje, definiujące AIDS, które wystąpiły w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania; 2. Koinfekcja HIV-2; 3. Przeszczep wątroby lub innego organu (w tym hematopoetyczny przeszczep komórek macierzystych) z wyjątkiem przeszczepu włosów i rogówki); 4. Obecność lub przebyty wcześniej nowotwór (z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub raka płaskokomórkowego skóry) przebytego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 5. Potwierdzone wystąpienie lub podejrzenie wystąpienie HCC; 6. Oznaki wystąpienia niewyrównanej choroby wątroby (w tym kryteria radiologiczne świadczące o niewyrównanej chorobie wątroby, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobową); 7. Obecność lub przebyte przewlekle HBV, udokumentowane przez badania serologiczne HBV (pacjenci z wyleczonym HBV mogli brać udział w badaniu)

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR 12

Pozostałe PK: poziom HCV RNA, przełom wirusologiczny, nawrót, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji <sup>b</sup>	DS12	
Liczba pacjentów	101	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	50,1 (9,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	91	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	65	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1	82
	2	11
	3	6
	4	1
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], mediana (zakres)	6,7 (3,3–7,6)	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	bd	
Stopień zwióknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	9
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		100
Interwencja i komparator		

<b>ALLY-2 [171, 255]</b>	
<b>Schemat badania</b>	DS12 vs DS8 pacjenci uprzednio nieleczeni, układ równoległy w stosunku 2:1; DS12 pacjenci uprzednio leżeni
<b>Interwencje</b>	DCV w dawce 60 mg QD (u pacjentów otrzymujących PI z rytonawirem dawkę zmniejszono do 30mg QD, a u pacjentów przyjmujących efawirenz/newirapinę zwiększono do 90 mg QD) SOF w dawce 400 mg QD
<b>Kointerwencje</b>	Pacjenci stosowali leczenie ART (przeciw HIV-1); dopuszczalne terapie: darunawir-rytonawir, atazanawir-rytonawir, lopinawir-rytonawir, efawirenz, newirapina, rylipiwiryna, dolutegravir raltegravir, enfuwirtyd, marawirok, tenofowir, emtrycytabina, lamiwudyna, zydowudyna
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	8/12 tyg. OI/24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA/IID
<b>Randomizacja</b>	TAK; przeprowadzona w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości oraz genotyp HCV z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS). Bd na temat metody wygenerowania kodu.  Pacjenci uprzednio leżeni nie byli randomizowani.
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Utrata z badania (%)</b>	1/101 (1%); opis prawidłowy (przyczyna: pobyt w zakładzie karnym) <sup>d</sup>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brakujące wartości SVR12 były uzupełniane na podstawie wyników następnego dostępnego pomiaru stężenia HCV RNA (metoda implementacji wstecznej)
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 17.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i> względem predefiniowanego SVR12 29%, (dotyczy pacjentów nieleczonych z GT1HCV, schemat DS12)
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb

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

b) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

c) Ocena części badania, w której pacjenci uprzednio leżeni nie byli randomizowani. Randomizowaną część badania oceniono wg Cochrane Colaboration

d) Dodatkowo jeden pacjent przerwał leczenie z powodu nieprzestrzegania zaleceń, nie został jednak utracony z okresu obserwacji

**ALLY-3 [173–179]**

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + SOF w populacji pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych zakażonych GT3 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
32. Wiek $\geq 18$ lat;	38. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów NS5A lub przerwanie wcześniejszego leczenia za pomocą SOF + RBV spowodowane nietolerancją na przyjmowane leki (inną niż zaostrzenie anemii);
33. Pacjenci zakażeni GT3 HCV;	39. Choroba wątroby niezwiązana z infekcją HCV;
34. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej;	40. Zakażenie HCV o genotypie innym niż 3 lub o genotypie mieszanym;
35. Pacjenci wcześniej leczeni (zakończone w ciągu 12 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN $\alpha$ $\pm$ RBV, SOF + RBV, lub innymi lekami anty HCV, jak inhibitory cyklofilin lub microRNA ) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA);	41. Współzakażenie wirusem HIV lub HBV;
36. BMI 18–35 kg/m <sup>2</sup> ;	42. Potwierdzone wystąpienie lub podejrzenie wystąpienie HCC;
37. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnymi, testem FibroScan (>14,6 kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikacyjnych testu FibroTest <sup>a</sup> (wynik $\geq 0,75$ ) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI <sup>b</sup> (wynik >2)	43. Oznaki wystąpienia niewyrównanej choroby wątroby (w tym kryteria radiologiczne świadczące o niewyrównanej chorobie wątroby, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobową);
	44. Ciąża;
	45. Karmienie piersią

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR 12

**Pozostałe PK:** poziom HCV RNA, przełom wirusologiczny, nawrót, bezpieczeństwo

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji <sup>a</sup>	DS12
<b>Liczba pacjentów</b>	101
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	0
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	53 (24–67)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	57
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	91
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	100
	3
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>	bd
	CC
	40
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	CT
	47
	TT
	14
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	Marskość
	19
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat badania</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni i leczeni otrzymywali DS12, układ grup równoległych
<b>Interwencje</b>	DCV w dawce 60 mg QD w skojarzeniu z SOF w dawce 400 mg QD
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12 tyg. O / 24 tyg. FU

**Metodyka**

<b>ALLY-3 [173–179]</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Utrata z badania (%)</b>	0 <sup>p</sup>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 17.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>bd</i>
<b>Ocena wiarygodności</b>	<i>NICE: 7/8</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol–Myers Squibb

a) Uwzględniono ramię pacjentów uprzednio nieleczonych. Spośród tej grupy do analizy włączono wyłącznie 75 pacjentów bez marskości wątroby.

b) 1 pacjent przerwał leczenie, ale nie został utracony z okresu obserwacji

**ELECTRON (Gane 2014)<sup>d</sup> [256–260]**

**Wieloramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i LDV u osób z przewlekłym WZW C oraz GT1 HCV**

Kryteria włączenia <sup>c</sup>	Kryteria wykluczenia <sup>c</sup>
1. Wiek: $\geq 19$ 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<sup>a</sup>**

Cecha populacji		LS12	LSR12
Liczba pacjentów		10	9
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN $\alpha$ +RBV	100	100
Wiek w latach, średnia (SD)		61 (5)	57 (5)
Odsetek mężczyzn [%]		100	89
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		80	100
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	80	78
	1b	20	22
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	40	22
	CT	40	56
	TT	20	22
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,5 (0,6)	6,3 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	100	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0



<b>ELECTRON (Gane 2014)<sup>d</sup> [256–260]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	<p><u>Część randomizowana:</u> LSR12 vs LS12, schemat 1:1, pacjenci TE, CC</p> <p><u>Część nierandomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSR12, pacjenci TE, NC</li> <li>• LSR12, pacjenci TN, NC</li> <li>• LSR6, pacjenci TN, NC</li> <li>• SOF + GS-9669 + RBV przez 12 tyg., pacjenci TE, NC</li> <li>• SOF + GS-9669+RBV, pacjenci TN, NC</li> </ul>
<b>Interwencje</b>	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)
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolono stosowanie metadonu
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA / IID
<b>Randomizacja</b>	2 grupy randomizowane (schematy LS12 i LSR12) w schemacie 1:1 metodą komputerową; pozostałe grupy bez randomizacji
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	LS12: 0/10 LSR12: 0/9
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku danych dychotomicznych brak wyniku w danym punkcie czasowym traktowany jest jako sukces w sytuacji, gdy wyniki w pozostałych punktach czasowych wskazują na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brak wyniku traktowany jest jako niepowodzenie terapii.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Wszystkie AE rejestrowano i klasyfikowano według skali standaryzacyjnych. Korzystano z MedDRA 16.0.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) Pacjenci wcześniej leczeni IFN.

c) Dotyczy całości badania ELECTRON (NCT01260350)

d) Tabela odnosi się do części badania ELECTRON opisanej w publikacji Gane 2014.

**LONESTAR [255–258]**

**Badanie randomizowane, otwartej próby, jednoosrodkowe, II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOF/LDV z/bez RBV u pacjentów z przewlekłym WZW-C o GT1, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Przewlekła infekcja GT1 HCV; 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 $\leq 18$ kg/m <sup>2</sup> ; 3. Koinfekcja HBV lub HIV.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	Kohorta A	
	LS8	LS12
<b>Liczba pacjentów</b>	20	19
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	0	0
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	48 (10,7)	46 (11,6)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	70	58
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	80	95
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	1a	85
	1b	15
	Inne	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	CC	20
	CT	60
	TT	20
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia</b>	6,1 (0,8)	6,1 (0,8)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b>	0
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>		0

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat badania</b>	<p><u>Kohorta A:</u> Badanie randomizowane w układzie trzech grup równoległych u pacjentów wcześniej nieleczonych w stosunku 1:1:1 Ramiona: LS8 vs LS12 vs LSR8</p> <p><u>Kohorta B:</u> Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: LS12 vs LSR12</p>
<b>Interwencje</b>	<p>LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tablecie) doustnie, 1 raz dziennie</p> <p>RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów <math>\geq 75</math>kg)</p>
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	8/12 tyg. OI / 24 tyg. FU

<b>LONESTAR [255–258]</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a i 1b oraz obecność lub brak marskości wątroby)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	TAK, opis prawidłowy; Schemat LS12- 1/19 (5%), wycofanie zgody
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 16.0.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

**NIAID ERADICATE [259–261]****Badanie jednoosrodkowe, jednoramienne, otwartej próby, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję LDV/SOF u pacjentów z przewlekłą infekcją GT1 HCV, którzy są jednocześnie zainfekowani wirusem HIV.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Pacjenci wcześniej nieleczeni, co zostało zdefiniowane, jako brak wcześniejszej ekspozycji na IFN, RBV lub inny zatwierdzony lub doświadczalny lek, działający bezpośrednio na czynnik przeciwwirusowy;</li> <li>3. Wstrzymanie się od stosunku płciowego lub stosowanie co najmniej 2 różnych form antykoncepcji;</li> <li>4. Przewlekła infekcja HCV, zdefiniowana jako:</li> <li>5. pozytywny wynik dla przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub genotypu HCV przez 6 miesięcy poprzedzających badanie lub</li> <li>6. pozytywny wynik dla przeciwciał anti-HCV i HCV RNA w trakcie badań przesiewowych oraz wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłą infekcję HCV;</li> <li>7. Udokumentowane zakażenie HIV, nieleczone terapią ARV w ciągu <math>&gt;8</math> tygodni przed rozpoczęciem badania i mające:</li> <li>8. liczbę komórek T CD4 <math>\geq 500</math> komórek/mm<sup>3</sup> w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub</li> <li>9. obciążenie wirusem HIV <math>&lt;500</math> kopii/ml przy stabilnym odczycie CD4 przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>10. udokumentowany poziom HIV-1 RNA w osoczu mniejszy niż poziom wykrywalności przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>11. Terapia ARV stabilnymi dawkami przez <math>\geq 8</math> tyg. przed badaniem, lekami dopuszczonymi w protokole oraz oczekiwane kontynuowanie obecnego schematu ARV po zakończeniu badania oraz:</li> <li>12. liczba komórek T CD4 <math>&gt; 100</math> komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>13. udokumentowany poziom HIV-1 RNA w osoczu mniejszy niż poziom wykrywalności przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>14. jeśli dolna granica wykrycia lokalnego testu RNA HIV-1 wynosi <math>&lt;50</math> kopii / ml (np. <math>&lt;20</math> kopii / ml), poziom RNA HIV-1 w osoczu nie może przekraczać 50 kopii / ml.</li> <li>15. Udokumentowane zakażenie GT1a, 1b lub mieszane 1a/1b HCV</li> <li>16. Brak marskości, zdefiniowany jako:</li> <li>17. wynik biopsji przeprowadzony w ciągu 36 miesięcy wykazał brak marskości;</li> <li>18. FibroTest <math>&lt;0,48</math> i APRI <math>&lt;1</math> wykonane w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie.</li> <li>19. Możliwość skutecznej komunikacji z badaczem i innymi pracownikami;</li> <li>20. Pisemna zgoda na udział w badaniu oraz przestrzeganie ograniczeń i wymagań dotyczących badania;</li> <li>21. Osoby uzależnione od opioidów muszą uczestniczyć w leczeniu nadzorowanym.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktualna lub w wywiadzie:</li> <li>2. klinicznie istotna choroba (inna niż HCV), która może zakłócać leczenie, ocenę lub zgodność z protokołem;</li> <li>3. zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogą mieć wpływ na wchłanianie badanego leku;</li> <li>4. słaby dostęp do żył, który uniemożliwia pobór próbek krwi;</li> <li>5. niewyrównana czynność wątroby (wodobrzusze, encefalopatia lub krwawienie z naczyń);</li> <li>6. transplantacja narządów;</li> <li>7. istotna klinicznie choroba płuc, serca lub porfirie;</li> <li>8. niestabilna choroba psychiczna;</li> <li>9. nowotwór i jego leczenie, które zdaniem badacza może powodować trwałe zakłócenia odporności;</li> <li>10. istotna klinicznie alergia na leki (np. anafilaksja lub hepatotoksyczność);</li> <li>11. przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV (np. hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1 antyrypsyny, zapalenie dróg żółciowych);</li> <li>12. zaburzenia czynności nerek lub niekontrolowane problemy medyczne, które mogłyby stwarzać zagrożenie rozwoju niewydolności nerek;</li> <li>13. Pozytywny wynik testu na obecność HBsAG lub ilościowego DNA HBV;</li> <li>14. Aktualne stosowanie niezatwierdzonych ARV;</li> <li>15. 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;</li> <li>16. Marskość wątroby;</li> <li>17. Niestandardowe wyniki parametrów hematologicznych i biochemicznych, tj:</li> <li>18. liczba neutrofilii <math>&lt;750</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>19. Hemoglobina <math>&lt;9</math> g/dl. Jeśli HbG <math>&lt;11</math> g/dl u kobiet lub <math>&lt;12</math> g/dl u mężczyzn należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości;</li> <li>20. liczba płytek krwi <math>\leq 50 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>21. ALT/AST <math>\geq 10</math>-krotnej wartości ULN;</li> <li>22. GFR <math>&lt;50</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> jeśli ARV <math>&lt;60</math>ml;</li> <li>23. lipaza w surowicy <math>\geq 1,5</math>-krotnej wartości ULN;</li> <li>24. bezpośrednia bilirubina <math>\geq 1,5</math>-krotności stężenia ULN;</li> <li>25. albumina <math>\leq 3</math> g/dl;</li> <li>26. INR większa lub równa 1,5-krotnej dawce ULN.</li> <li>27. Donacja lub utrata <math>&gt;400</math> ml krwi w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>28. Słabo kontrolowana cukrzyca udokumentowana poziomem hemoglobiny A1C <math>&gt;10\%</math> podczas badań przesiewowych u osób chorych na cukrzycę;</li> <li>29. Znana nadwrażliwość na SOF, LDV lub preparaty złożone;</li> <li>30. Kobiety w ciąży/karmiące piersią;</li> <li>31. Konieczność stosowania następujących leków od 21 dni przed rozpoczęciem badania:</li> <li>32. czynniki stymulujące erytropoezę, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, mimetyki tromboopoetyny;</li> <li>33. układowe leki immunosupresyjne obejmujące kortykosteroidy, azatropinę lub przeciwciała monoklonalne;</li> <li>34. środki zawierające badane substancje;</li> <li>35. leki stosowane w chorobach wykluczonych zgodnie z protokołem;</li> <li>36. jednoczesne stosowanie niektórych leków lub suplementów ziołowych/naturalnych.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:** SVR 12**Pozostałe PK:** nawrót, przełom wirusologiczny, AEs

<b>NIAID ERADICATE [259–261]</b>		
<b>Charakterystyka populacji<sup>a</sup></b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>LS12</b>	
Liczba pacjentów	13	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, mediana (IQR)	59 (54–62)	
Odsetek mężczyzn [%]	54	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	13	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	75
	1b	25
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	15
	CT	46
	TT	38
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], mediana (zakres)	6,1 (5,3–6,5)	
Stopień zwłóknienia wątroby [%]	Marskość	0
Koinfekcja HIV [%]		100
<b>Interwencja i komparator</b>		
Schemat badania	LS12 ± ARV	
Interwencje	LDV/ SOF w dawce 90 mg / 400 mg qd przez 12 tygodni;	
Kointerwencje	ART (emtrycytabina, tenofowir, efawirenz, raltegrawir, ryłpiwirina)	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI. / 12 tyg. FU.	
<b>Metodyka</b>		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	nd	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania	0/13	
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	
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8	

---

**NIAID ERADICATE [259–261]**

---

**Lokalizacja badania**

Jednośrodkowe (USA)

---

**Sponsor badania**

NIAID

---

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria do niniejszej analizy

## ION-1 [262–265]

**Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaslepienie 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"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml oznaczony podczas skriningu;</li> <li>4. Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV;</li> <li>5. GT1a, 1b lub 1a/1b HCV;</li> <li>6. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST <math>\leq 10 \times</math> ULN, Hgb <math>\geq 12</math> g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi <math>\geq 50\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, INR <math>\leq 1,5</math>, a białka <math>\geq 3</math> g/dl, bilirubiny bezpośredniej <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, HbA1c <math>\leq 8,5\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min, INR <math>\leq 1,5 \times</math> ULN;</li> <li>7. Prawidłowe EKG;</li> <li>8. U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia HCC, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji);</li> <li>9. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest), zgodnie z protokołem, liczba pacjentów z marskością wątroby nie mogła przekraczać 20% badanej populacji;</li> <li>10. Zgoda na stosowanie antykoncepcji;</li> <li>11. Ogólny dobry stan zdrowia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów;</li> <li>3. Nadużywanie alkoholu;</li> <li>4. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków;</li> <li>5. Klinicznie istotne uzależnienie od leków w okresie 12 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>6. Ciąża lub karmienie piersią, ciężarna partnerka.</li> </ol>

## 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<sup>a</sup>

Cecha populacji	LS12	LSR12 <sup>b</sup>	LS24 <sup>b</sup>
<b>Liczba pacjentów</b>	214	217	217
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	0	0	0
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>	52 (18–75)	52 (18–78)	53 (22–80)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	59	59	64
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	87	87	82
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	1a	67	68
	1b	31	31
	Inne	2	<1
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	CC	26	35
	CT	53	49
	TT	21	16
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,4 (0,69)	6,4 (0,64)	6,3 (0,68)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>			
<b>Marskość</b>	16	15	15
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0	0

## Interwencja i komparator

<b>Schemat badania</b>	Badanie randomizowane w stosunku 1:1:1:1 w układzie czterech grup równoległych Ramiona: LS12 vs LSR12 vs LS24 vs LSR24
------------------------	---

<b>ION-1 [262–265]</b>	
<b>Interwencje</b>	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 <75kg lub 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12/24 tyg. OI / do 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody); w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na marskość wątroby i genotyp HCV
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK (IWRS)
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	<b>LS12:</b> 2/214 (1%) – opis prawidłowy (2 – utrata z okresu FU) <b>LSR12<sup>b</sup>:</b> 6/217 (3%) – opis prawidłowy (4 – utrata z okresu FU, 2 – wycofanie zgody) <b>LS24<sup>b</sup>:</b> 7/217 (3%) – opis prawidłowy (2 – utrata z okresu FU, 1 – wycofanie zgody, 4 – AEs)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	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.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i> Względem predefiniowanej wartości SVR12, wynoszącej 60%.
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizie poddano wszystkich pacjentów którzy zostali poddani randomizacji i byli leczeni)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Europa)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, do analizy skuteczności włączono tylko podgrupę pacjentów z marskością wątroby.



**ION-2 [267–270]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, niezasłепione 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"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml oznaczony podczas skriningu;</li> <li>4. Niepowodzenie terapii PEG/RBV <math>\pm</math> PI (NS3/4A), nie z powodu działań niepożądanych;</li> <li>5. GT1a, 1b lub 1a/1b HCV;</li> <li>6. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST <math>\leq 10 \times</math> ULN, Hgb <math>\geq 12</math> g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi <math>\geq 50\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, albuminy <math>\geq 3</math> g/dl, bilirubiny bezpośredniej <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, HbA1c <math>\leq 8,5\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min, INR <math>\leq 1,5 \times</math> ULN;</li> <li>7. U pacjentów z marskością wątroby, w celu HCC, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1. dnia przyjmowania interwencji);</li> <li>8. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest®);</li> <li>9. Ogólnie dobry stan zdrowia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inne przewlekłe choroby wątroby;</li> <li>2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów;</li> <li>3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków;</li> <li>4. Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>5. Klinicznie istotne uzależnienie od leków;</li> <li>6. Cięża lub karmienie piersią.</li> </ol>

**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<sup>a</sup>**

Cecha populacji	LSR12 <sup>b</sup>	LS12	LS24 <sup>b</sup>	
<b>Liczba pacjentów</b>	111	109	109	
<b>Wcześniej ze leczenie [%]</b>	<b>IFN/PegIFN<math>\alpha</math>+RBV</b>	42	39	54
	<b>Schemat oparty na PI</b>	58	61	46
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>	57 (27–75)	56 (24–67)	56 (25–68)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	64	68	68	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	85	77	83	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	<b>1a</b>	79	79	78
	<b>1b</b>	21	21	22
	<b>Inne</b>	0	0	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	<b>CC</b>	10	9	15
	<b>CT</b>	69	64	62
	<b>TT</b>	21	27	23
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,4 (0,54)	6,4 (0,44)	6,4 (0,57)	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b>	20	20	20
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>	0	0	0	

<b>ION-2 [267–270]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	Badanie randomizowane w układzie czterech grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 Ramiona: LS12 vs LSR12 vs LS24 vs LSR24
<b>Interwencje</b>	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)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia</b>	Schematy LS12, LSR12: 12 tyg. OI / do 36 tyg. FU Schematy LS24, LSR24: 24 tyg. OI / do 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody); 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)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	<b>LS12:</b> 0/109 (0%) – opis prawidłowy <b>LSR12<sup>b</sup>:</b> 0/111 (0%) – opis prawidłowy <b>LS24<sup>b</sup>:</b> 3/109 (3%) – opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody, 2 nieukończenie terapii <sup>b</sup> )
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	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.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority<sup>c</sup></i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Europa)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, do analizy skuteczności włączono tylko część podgrupy pacjentów z marskością wątroby

c) Względem danych historycznych.

## ION-3 [270–273]

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"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml oznaczony podczas skriningu;</li> <li>4. Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>5. GT1a, 1b lub 1a/1b HCV;</li> <li>6. Pacjenci bez marskości wątroby;</li> <li>7. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST <math>\leq 10 \times</math> ULN, Hgb <math>\geq 12</math> g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi <math>\geq 50\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, albuminy <math>\geq 3</math> g/dl, bilirubiny bezpośredniej <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, HbA1c <math>\leq 8,5\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min, INR <math>\leq 1,5 \times</math> ULN;</li> <li>8. Prawidłowe EKG;</li> <li>9. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Marskość wątroby lub inne przewlekłe choroby wątroby;</li> <li>2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów;</li> <li>3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków;</li> <li>4. Klinicznie istotne uzależnienie od leków i alkoholu;</li> <li>5. Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>6. Koinfekcja HCV lub HIV.</li> </ol>

## 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<sup>a</sup>

Cecha populacji	LS8	LS12
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
Koinfekcja HIV [%]	0	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	Badanie randomizowane w stosunku 1:1:1 w układzie trzech grup równoległych Ramiona: LS8 vs LSR8 vs LS12
Interwencje	1 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 $\geq 75$ kg
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy LS8, LSR8: 8 tyg. OI / do 20 tyg. FU Schemat LS12: 12 tyg. OI / do 24 tyg. FU

<b>ION-3 [270–273]</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody); w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp HCV (1a/1b)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	<p><b>LS8:</b> 2/215 (1%) – opis prawidłowy (1 – utrata z okresu FU, 1 – wycofanie zgody)</p> <p><b>LS12:</b> 9/216 (4%) – opis prawidłowy (7 – utrata z okresu FU, 2 – AEs)</p>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	<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>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority<sup>b</sup>/Noninferiority<sup>c</sup></i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizie poddano wszystkich pacjentów którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	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 [274–276]

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

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

## 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	LS12
Liczba pacjentów	335
Wcześniejsze leczenie [%]	
DAA+PegIFN $\alpha$ +RBV	16
PegIFN $\alpha$ +RBV	34

ION-4 [274–276]		
	DAA+RBV	4
	Inne	1
Wiek w latach, mediana (IQR)		52 (48–58)
Odsetek mężczyzn [%]		82
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
Koinfekcja HIV [%]		100
Interwencja i komparator		
Schemat badania		LS12
Interwencje		LDV/SOF w dawce 90 mg / 400 mg podawany doustnie raz dziennie <sup>a</sup> .
Kointerwencje		ART (emtrycytabina, tenofowir, efawirenz, raltegravir, ryliwirina)
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		12 tyg.OI / 24 tyg. FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		IID
Randomizacja		NIE
Ukrycie kodu alokacji		nd
Zaślepienie		brak
Utrata z badania		9/335 (3%) – opis prawidłowy; • 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.

**ION-4 [274–276]**

<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 18.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Puerto Rico, Kanada, Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	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 [277, 278]**

**Nierandomizowane, niezaślepienie, 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 GT1 HCV**

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

**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<sup>a</sup>**

Cecha populacji	LS12	
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	CC	25



SYNERGY GT1 [277, 278]		
z polimorfizmem IL28b [%]	CT	45
	TT	30
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	15
Koinfekcja HIV		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	LS12 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	SOF 400 mg QD + LDV 90 mg (w jednej tabletkie) doustnie; GS-9669 500 mg QD (w dwóch tabletkach); GS-9451 80 mg QD (w jednej tabletkie)	
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		nd
Zaślepienie		nd
Utrata z badania <sup>a</sup>		0/20
Metodyka implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>Non-inferiority</i>
Ocena wiarygodności		<i>NICE: 5/8</i>
Metoda analizy wyników		Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT)
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 [279–281]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dobrowolne podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>2. Osoby powyżej 20. roku życia;</li> <li>3. Masa ciała <math>\geq 40</math> kg;</li> <li>4. HCV RNA <math>\geq 100\,000</math> IU/ml;</li> <li>5. Pacjenci wcześniej leczeni (PegIFN lub inh. proteazy NS3/4A) bądź nieleczeni;</li> <li>6. Przewlekłe zakażenie GT1 HCV;</li> <li>7. Wśród pacjentów TE i TN może być max. 40% z wyrównaną marskością wątroby;</li> <li>8. Obrazowanie wątroby w celu wykluczenia HCC;</li> <li>9. Ocena marskości wątroby (marskość zdefiniowano jako biopsja wątroby wskazująca na wynik w skali Metavir=4, Ishak<math>\geq 5</math>; F broScan<math>&gt;12,5</math> kPa);</li> <li>10. EKG bez klinicznie istotnych zaburzeń;</li> <li>11. Wyniki testów laboratoryjnych; ALT lub AST <math>\leq 10 \times</math>ULN; Albumina <math>\geq 3</math> g/dl; INR<math>\leq 1,5 \times</math>ULN; Hemoglobina <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn i <math>\geq 11</math> u kobiet; Płytki krwi <math>\geq 50\,000/\mu\text{l}</math>; Bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1,5 \times</math>ULN; Klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min;</li> <li>12. Kobiety z możliwością zajścia w ciążę muszą mieć negatywny wyn k testów ciążowych (z osocza podczas skriningu i z próbki moczu przed podaniem leku);</li> <li>13. Kobiety i mężczyźni z potencjałem rozrodczym odbywający stosunki heteroseksualne muszą używać skutecznych metod antykoncepcji;</li> <li>14. Dobre zdrowie ogólne;</li> <li>15. Zdolność dostosowania się do protokołu badania.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Występowanie obecnie lub w wywiadzie:</li> <li>2. Klinicznie istotnej choroby lub stanu, który mógłby wpłynąć na dostosowanie się pacjenta do protokołu;</li> <li>3. Choroby układu pokarmowego lub stanu po operacji, który mógłby zaburzyć wchłanianie leku;</li> <li>4. Złego dostępu do wkłucia żylnego;</li> <li>5. Niewyrównanej funkcji wątroby;</li> <li>6. Transplantacji organów;</li> <li>7. Znaczącej choroby płuc, serca lub porfirii;</li> <li>8. Niestabilnej choroby psychicznej;</li> <li>9. Nowotworu złośliwego i jego leczenia, które może wchodzić w interakcje z lekami badanymi; pacjenci podczas diagnozowania stanów nowotworowych byli wyłączeni;</li> <li>10. Niestabilnej cukrzycy;</li> <li>11. Znaczącej nadwrażliwości na leki;</li> <li>12. Ekspozycji na DAA innej niż inh. proteazy NS3/4A;</li> <li>13. Ciąży i karmienia piersią (lub partnerka w ciąży lub karmiąca piersią);</li> <li>14. Przewlekłej choroby wątroby o etiologii innej niż HCV;</li> <li>15. Koinfekcji HBV lub HIV;</li> <li>16. Donacji lub utraty powyżej 400 ml krwi na 2 miesiące przed podaniem leku;</li> <li>17. Przeciwwskazań do przyjmowania RBV;</li> <li>18. Używania jakiegokolwiek leku zabronionego w protokole na 7 lub 28 dni przed podaniem leku badanego;</li> <li>19. Stałego przyjmowania immunosupresantów;</li> <li>20. Nadwrażliwości na RBV, LDV lub SOF.</li> </ol>

## 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<sup>a</sup>

Cecha populacji	LS12 <sup>e</sup>	LSR12 <sup>d</sup>
Liczba pacjentów	171	170
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN $\alpha$ +RBV	28
	PegIFN $\alpha$ +RBV + PI	14
	Inny	10
Wiek w latach, średnia (SD)	60 (9,2)	59 (9,5)
Odsetek mężczyzn [%]	40	43
Odsetek pacjentów rasy białej <sup>b</sup> [%]	0	0
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	2
	1b	96
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	46
	CT	48
	TT	4

Mizokami 2015 [279–281]		
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,6 (0,5)	6,6 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	24
		21
Koinfekcja HIV [%]	0	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Pacjenci poddani randomizacji do ramion LS12 vs LSR12 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	Superiority <sup>c</sup>	
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.

d) Do analizy skuteczności włączono tylko podgrupę pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby

e) Do analizy skuteczności włączono tylko podgrupę pacjentów wcześniej leczonych PegIFN $\alpha$ +RBV

## Lim 2016 / Chuang 2016 [282–284]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Osoby w wieku 20 lat lub więcej;</li> <li>Masa ciała &gt;40 kg;</li> <li>GT1 HCV z HCV RNA <math>\geq 10000</math> IU/ml;</li> <li>Pacjenci wcześniej leczeni PegIFN lub inhibitorami proteazy NS3/4A lub pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>Do 20% włączonych do badania pacjentów może mieć wyrównaną marskość wątroby;</li> <li>Wyniki testów laboratoryjnych; ALT lub AST <math>\leq 10 \times \text{ULN}</math>; Albumina <math>\geq 3</math> g/dl; INR <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>; Hemoglobina <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn i <math>\geq 11</math> u kobiet; płytki krwi <math>\geq 50000</math> komórek/mm<sup>3</sup>; bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>; klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min; HbA1c <math>\leq 8,5\%</math>.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kliniczne objawy dekompensacji wątroby;</li> <li>Transplantacja organów;</li> <li>Istotna klinicznie choroba płuc;</li> <li>Nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV;</li> <li>Koinfekcja HIV lub HBV.</li> </ol>

## 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	LS12 Korea	LS12 Taiwan
Liczba pacjentów	93	85
Wcześniejsze leczenie <sup>c</sup> [%]	51	51
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (20-72)	55 (30-75)
Odsetek mężczyzn [%]	46	42
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
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	
	18	11
Koinfekcja HIV [%]	0	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	LS12, 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
------------------------------	-----

<b>Lim 2016 / Chuang 2016 [282–284]</b>	
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaslepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	Korea – 0/93 (0%) Taiwan – 2/85 (2%); opis prawidłowy (1– wycofanie zgody, 1– AE)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Dane utracone traktowano jako niepowodzenie terapii
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane były zbierane na każdej wizycie podczas okresu interwencji oraz okresu FU. Używano słownika MedDRA 17.0. Bezpieczeństwo opisano za pomocą statystyki opisowej.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Korea, Taiwan)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli pochodzenia azjatyckiego

b) Dopuszczono leczenie schematami opartymi na inhibitorach proteazy NS3/4A; z kolei wykluczani byli pacjenci leczeni inhibitorami NS

**C-EDGE COINFECTION [137–144]**

**Nierandomizowane, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu GZR/EBR w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, z GT1, 4 lub 6 z/bez marskości wątroby.**

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR 12

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

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	GE12	
Liczba pacjentów	218	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	48,7 (8,9)	
Odsetek mężczyzn [%]	84	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	77	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	66
	1b	20
	4	13
	6	1
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,03 (0,57)	
Odsetek pacjentów	CC	35

C-EDGE COINFECTION [137–144]		
z polimorfizmem IL28b	Nie CC	65
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F2	73
	F3	11
	F4	16
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		100
Interwencja i komparator		
Schemat badania	GE12; jednoramienne	
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg, stosowane jako jedna tabletkę QD	
Kointerwencje	terapia przeciwretrowirusowa (ART)	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg. OI / 24 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	Brak	
Ukrycie kodu alokacji	nd	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania (%)	1/218 (<1%) opis prawidłowy (z powodu stosowanie zabronionych kointerwencji)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane uznawano za niepowodzenie leczenia	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 18.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> w stosunku do SVR12 (70%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie PHOTON-1)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT <sup>a</sup> /PP <sup>b</sup> Bezpieczeństwo: ITT	
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Australia)	
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.	

a) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

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

**C-EDGE TE [145–148]**

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

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I rzędowy PK:** SVR12

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	GE12	GER16
<b>Liczba pacjentów</b>	105	106
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>		
PegIFN + RBV	100	100
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>	56 (25–76)	55 (19–77)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	63	60
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	63	74
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>		
<b>1a</b>	58	55
<b>1b</b>	32	34



C-EDGE TE [145–148]			
	1 inny	1	2
	4	9	8
	6	0	2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	19	20
	Nie CC	80	80
	Brak danych	1	0
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] średnia (SD)		6,3 (0,5)	6,2 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-F2	47	53
	F3	18	12
	F4	35	35
Koinfekcja HIV [%]		6	4
Interwencja i komparator			
Schemat badania	GE12 vs GER16; układ równoległy w schemacie 1:1:1:1		
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane QD z lub bez RBV w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	Tak, metoda permutowanych bloków, centralnie z wykorzystaniem IV(W)RS		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system interaktywny)		
Zaślepienie	Brak		
Utrata z badania <sup>a</sup>	10/105 (n=10%); opis prawidłowy przyczyny: wycofanie zgody na udział w badaniu (n=2), niepowodzenie wirusologiczne (n=6), zgon (n=1), przerwanie leczenia z powodu AE (n=1)	8/106 (8%); opis niejasny, przyczyny: decyzja lekarza (n=1), AE (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=2), inne (n=1)	
Metody implementacji danych utraconych	Jeżeli dostępne są wyniki dla pomiarów występujących bezpośrednio przed i po brakującej wartości, to gorszy z nich jest imputowany w miejsce brakującego wyniku. W przypadku gdy brakujące wartości następują po sobie w sąsiadujących pomiarach, to uznawane są jako niepowodzenie leczenia.		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA, wersja 18.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority;</i> w stosunku do SVR12 (58%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne 3 fazy dla symeprewiru)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT <sup>b</sup> Bezpieczeństwo: ITT		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Azja, Europa, Kanada, USA)		
Sponsor badania	Merck Sharp & Corp.		

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

**C-EDGE TN [149–155]**

**Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu GZR/EBR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z GT1, 4, 6 HCV**

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	GE12 (ITG)
<b>Liczba pacjentów</b>	316
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	0
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	52,2 (11,1)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	54
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	60
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	
<b>1a</b>	50
<b>1b</b>	42
<b>4</b>	6
<b>6</b>	3

<b>C-EDGE TN [149–155]</b>		
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	34
	Nie CC	66
	Brak danych	1
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,4 (6,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-F2	67
	F3	11
	F4	22
Koinfekcja HIV [%]		0
<b>Interwencja i komparator</b>		
Schemat badania	GE12 vs PLC (12 tyg.); następnie po 4 tyg. GE12; układ równoległy w schemacie 3:1	
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę QD lub odpowiadające PLC	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	TAK, metodą centralną z wykorzystaniem IVRS, kod wygenerowany komputerowo	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania <sup>a</sup> (%)	8/316 (3%); opis prawidłowy, (3 – AE; 2 – utrata z FU; 3 – zgon)	
Metody implementacji danych utraconych	Brakujące dane były traktowane jako niepowodzenie leczenia, poza przypadkiem, w którym wartości zmierzone bezpośrednio we wcześniejszym i późniejszym pomiarze wskazywały na powodzenie leczenia.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Użyto słownika MedDRA, wersja 16.0 i 18.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority (dot. wyłącznie grupy ITG) w stosunku do SVR12 (73%) z historycznej grupy kontrolnej (badania QUEST-1 i QUEST-2)</i>	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Azja, Europa, Korea, USA)	
Sponsor badania	Merck & Co.	

a) Uwzględniono ramiona spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy

**C-WORTHY [156–164]**

**Randomizowane, wielośrodkowe, badanie 2 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych, oceniające skuteczność preparatu GZR/EBR w populacji pacjentów z GT1 HCV.**

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12,  
**Pozostałe PK:** RVR, EOT, SVR4, SVR24, profil bezpieczeństwa

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	GE12			
	B13	A3/B3	B5	B9
<b>Liczba pacjentów</b>	30	44	29	33
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>				
<b>PegIFN + RBV</b>	0	0	0	100
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	44,5 (22–62)	52 (24–73)	58 (43–82)	56 (29–72)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	80	52	66	61
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	80	82	97	97
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>				
<b>1a</b>	73	68	69	67

<b>C-WORTHY [156–164]</b>					
	<b>1b</b>	27	32	24	33
	<b>1 inny</b>	0	0	7	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	<b>CC</b>	27	18	bd	bd
	<b>Nie CC</b>	73	82	bd	bd
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)</b>		6,4 (0,99)	6,4 (0,6)	6,4 (0,6)	6,7 (0,4)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>F0-F2</b>	90	89	0	48
	<b>F3</b>	10	11	0	9
	<b>F4</b>	0	0	100	42
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>		100	0	0	0
<b>Interwencja i komparator</b>					
<b>Schemat badania</b>	GE ± RBV (12 tyg.) vs GE ± RBV (18 tyg.) vs GE ± RBV (8 tyg.); układ równoległy				
<b>Interwencje</b>	GZR w dawce 100 mg EBR w dawce 20 lub 50 mg stosowane QD i RBV 800-1400 mg w zależności od masy ciała				
<b>Kointerwencje</b>	bd				
<b>Okres interwencji /obserwacji [tyg.]</b>	12 tyg. OI/24 tyg. FU				
<b>Metodyka</b>					
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA				
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody wygenerowania kodu randomizacyjnego, stratyfikacja ze względu na genotyp (GT1a HCV vs brak GT1a HCV) oraz obecność/brak marskości wątroby				
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IVRS)				
<b>Zaślepienie</b>	<b>Część A:</b> Tak <b>Część B, C i D:</b> Brak				
<b>Utrata z badania (%)</b>	2/30 (7%) opis prawidłowy (2 – niepowodzenie wirusologiczne)	A3: 0; B3: 1/31 (3%) opis prawidłowy (niepowodzenie wirusologiczne)	1/29 (3%) opis prawidłowy (niepowodzenie wirusologiczne)	3/33 (9%) opis prawidłowy (niepowodzenie wirusologiczne)	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd				
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 18.0.				
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak				
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku)				
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (bd)				
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.				

a) W charakterystyce uwzględniono ramiona zakwalifikowane do niniejszej analizy.

## Kumada 2017 [165–170]

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

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

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR 12 (część II), Bezpieczeństwo terapii (część I i II)  
**Pozostałe PK:** VE-RVR, RVR, EOT, SVR24, SVR12, SVR4, farmakokinetyka

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	Część I		Część II		
	RCT		RCT	nRCT	
	GE12 (100/50mg)	GE12 (100/50mg) ITG	PLC12 → GE12 (100/50mg) DTG	GE12 (100/50mg)	
Liczba pacjentów	32	227	74	35	
Wcześniejsze leczenie [%]					
	Schematy oparte na IFN	41	34	34	43
Wiek w latach, średnia (SD)	58 (12,5)	61 (12,5)	60,9 (10,8)	64,8 (9,2)	
Odsetek mężczyzn [%]	47	38	28	51	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0	0	0	0	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0	1,8	1,4	2,9
	1b	100	98	99	97

Kumada 2017 [165–170]					
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b <sup>b</sup>	CC	63	58	59	63
	CT	31	38	39	37
	TT	3	4	1	0
	nieznany	3	0	0	0
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] średnia (SD)		6,2 (0,5)	6,2 (0,5)	6,3 (0,5)	6,2 (0,5)
Marskość wątroby [%]		0	0	0	100
Koinfekcja HIV [%]		0	0	0	0
Interwencja i komparator					
Schemat badania		GE12 vs GE12 układ równoległy	GE12 vs PLC12/FU4/GE12; układ równoległy	GE12	
Interwencje		GZR w dawce 50 lub 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane QD	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane QD		
Kointerwencje			bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12 tyg. OI/36 tyg. FU	12 tyg. OI/36 tyg. FU	28 tyg. OI/52 tyg. FU	12 tyg. OI/36tyg. FU
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM			IIA		
Randomizacja		TAK; komputerowo wygenerowana lista; ze stratyfikacją (część 1 – wiek; część 2 – wiek, wcześniejsze leczenie)			
Ukrycie kodu alokacji			bd		
Zaślepienie			Podwójne zaślepienie		
Utrata z badania (%)		0	3/227 (1%) opis prawidłowy (z powodu AE)	2/74 (3%) opis prawidłowy (1 – z powodu AE; 1 – niepowodzenie leczenia)	0
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>Superiority</i> Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 75% wyznaczonego dla historycznej grupy kontrolnej, u wcześniej nieleczonych pacjentów (dotyczy wyłącznie części II badania)			
Metodyka implementacji danych utraconych			bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		W części I korzystano MedDRA 18.1, w części II z MedDRA 19.0.			
Metoda analizy wyników		mITT (Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku)			
Ocena wiarygodności		NICE 7/8 (cz. II, nRCT)			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Japonia)			
Sponsor badania		Merck Sharp & Dohme			

a) Przedstawiono charakterystyki ramion spełniających kryteria włączenia do analizy

b) Dotyczy rs12979860

## SAPPHIRE I [59–62]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OBV/PTV/r + DSV) 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"> <li>wiek 18–70 lat;</li> <li>przewlekłe WZW C o genotypie 1;</li> <li>stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/mL;</li> <li>uprzednio nieleczeni przeciw WZW C;</li> <li>kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny); aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej; po menopauzie przez <math>\geq 2</math> lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub 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);</li> <li>mężczyźni aktywni seksualnie (chirurgicznie sterylni lub będący z partnerem płci męskiej, lub płci żeńskiej pod warunkiem stosowania dwóch efektywnych form kontroli urodzeń);</li> <li>wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skринingu, wykazująca brak marskości (&lt;3 pkt w skali METAVIR lub &lt;4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu <math>\leq 0,72</math> i APRI <math>\leq 2</math> lub wynik badania FibroScan &lt;9,6 kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>pozytywny wynik testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt;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;</li> <li>obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby – tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wskazujący na marskość wątroby (&gt;3 pkt w skali METAVIR lub &gt;4 pkt w skali Ishaka);</li> <li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT &gt;5 x ULN; AST &gt;5 x ULN; klirens kreatyniny &lt;60 mL/min, stężenie albumin &lt; LLN, PT/INR &gt;1,5; Hb &lt; LLN; płytki krwi &lt;120 000 komórek/mm<sup>3</sup>; ANC &lt;1500 komórek/<math>\mu</math>L (&lt;1200 komórek/<math>\mu</math>L dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej &gt;1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej &gt; ULN.</li> </ol>

## 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 HCV, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia, AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		3DR12
Cecha populacji		
Liczba pacjentów		473
Wcześniejsze leczenie [%]		0
Wiek w latach, średnia (zakres)		49,4 (18–70)
Odsetek mężczyzn [%]		57
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		90
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68
	1b	32
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	30
	CT	54
	TT	16
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,40 (0,62)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
	$\geq$ F2	23
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0

## Interwencja i komparator



<b>SAPPHIRE I [59–62]</b>	
	3D+RBV vs PLC → 3D+RBV (pacjenci z grupy PLC)
<b>Schemat badania</b>	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.
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. 3D+RBV OI / 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	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)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	9/473 <sup>c</sup> (1,9%); opis prawidłowy Przyczyny: 3– AE, 2 – brak <i>compliance</i> , 3 – wycofanie świadomej zgody na udział w badaniu, 1 – inny powód, 2 – utrata z okresu <i>follow-up</i> (podczas fazy <i>double blind</i> )
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	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
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority i superiority<sup>b</sup></i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i> )
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna, Europa, Australia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PegIFNα+RBV.

c) Podano 11 przyczyn utraty, prawdopodobnie pacjent mógł przerwać badanie z powodu więcej niż 1 przyczyny

## SAPPHIRE II [63–66]

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

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

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji i aktywności ALT, odsetek pacjentów z SVR12 z GT1a i 1b HCV, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	3DR12
Liczba pacjentów	297
Wcześniejsze leczenie [%]	
PegIFN $\alpha$ +RBV	100
Wiek w latach, średnia (zakres)	51,7 (19,0–71,0)
Odsetek mężczyzn [%]	56
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	91
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	
1a	58
1b	41
Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	
CC	11
CT	bd
TT	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,55 (4,61–7,70)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	
Marskość	0
F2/F3	32

<b>SAPPHIRE II [63–66]</b>	
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	3DR12 vs PLC → 3DR12 (pacjenci z grupy PLC) Badanie składało się z 2 faz: 1) <i>double blind</i> – pacjenci po randomizacji. otrzymywali 3DR12 lub PLC; 2) <i>open label</i> – pacjenci z grupy PLC otrzymywali 3DR12.
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI / 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	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)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	5/297 (2%), opis prawidłowy; przyczyny: 3 – z powodu AE, 1 – wycofanie świadomej zgody na udział w badaniu, 1 – inny powód (podczas fazy <i>double blind</i> );
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	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
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority i superiority<sup>b</sup></i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna, Europa, Australia)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV.

## PEARL II [67–70]

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

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

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DSV oraz OBV/PTV/r+DSV+RBV w porównaniu historyczną grupą kontrolną – TVR+PR);

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

Charakterystyka populacji<sup>b</sup>

Cecha populacji	3D12	
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 [67–70]		
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]	F0-F1	64
	F2	22
	F3	14
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	3DR12 vs 3D12	
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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 <sup>b</sup>	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> Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 64%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej <sup>c</sup>	
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) Dotyczy pierwszorzędowego punktu końcowego

## PEARL III [71–73]

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

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

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12;

**Pozostałe PK:** SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DSV w porównaniu z OBV/PTV/r+DSV+RBV oraz *superiority* OBV/PTV/r+DSV i OBV/PTV/r+DSV+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<sup>a</sup>

Cecha populacji	3D12 +PLC	
Liczba pacjentów	209	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	49,2 (12,0)	
Odsetek mężczyzn [%]	41	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	94	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	100
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	21
	CT	0
	TT	0
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,33 (0,67)	
Stopień zwłóknienia wątroby	F0/F1	68
	F2	23

PEARL III [71–73]	
<b>[% pacjentów]</b>	<b>F3</b>
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
Interwencja i komparator	
	3DR12 vs 3D12+PLC
<b>Schemat badania</b>	Badanie składało się z 12 tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie RBV lub PLC oraz OBV/PTV/r+DSV bez zaślepienia.
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI / 48 tyg. FU
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	1/209 (<1%), opis prawidłowy, przyczyna: wycofanie zgody;
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	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.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i> Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 80%, wyznaczonego w oparciu o wyn ki dla historycznej grupy kontrolnej <sup>b</sup>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Węgry, Izrael, Włochy, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, USA)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Opisano ramiona włączone do analizy.

b) Dotyczy pierwszorzędowego punktu końcowego

## PEARL IV [72–74]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r + DSV z lub bez RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT1a HCV, bez marskości wątroby

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

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12;

**Pozostałe PK:** SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DSV w porównaniu z OBV/PTV/r+DSV+RBV oraz *superiority* OBV/PTV/r+DSV i OBV/PTV/r+DSV+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<sup>c</sup>

Cecha populacji	3DR12	
Liczba pacjentów	100	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	51,6 (11,0)	
Odsetek mężczyzn [%]	70	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	86	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	100
	1b	0
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	31
	CT	0
	TT	0
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,64 (0,50)	
Stopień zwłóknienia	F0/F1	63



PEARL IV [72–74]		
wątroby [% pacjentów]	F2	21
	F3	16
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
3DR12 vs 3D12+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+DSV bez zaślepienia.	
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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, podwójnie; RBV identyczna z PLC.	
Utrata z badania <sup>c</sup>	0/100	
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> Względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 72%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej <sup>b</sup>	
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) Dotyczy pierwszorzędnego punktu końcowego

c) Uwzględniono jedynie ramiona włączone do niniejszej analizy

#### TURQUOISE I [75, 76]

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.

TURQUOISE I [75, 76]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat</li> <li>2. Przewlekłe zakażenie GT1 HCV</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/ml;</li> <li>4. Wcześniejsze leczenie schematem PegIFN±RBV lub pacjenci wcześniej nieleczeni</li> <li>5. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych: udokumentowany brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię lub nawrót choroby.</li> <li>6. Obecność przeciwciał anti-HIV potwierdzona podczas skriningu, poziom HIV-1 RNA w osoczu &lt; 40 kopii/mL, liczba limfocytów CD4+ ≥200 komórek/μL lub ≥ 14%</li> <li>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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie za pomocą DAA</li> <li>2. Udowodniona klinicznie dekompensacja wątroby</li> <li>3. Poziom albuminy w osoczu &lt;2,8 g/dL</li> <li>4. Liczba płytek krwi &lt; 60 x 10<sup>9</sup> komórek/L</li> <li>5. Przewlekłe WZW B</li> <li>6. Występowanie w przeszłości mutacji związanych z opornością (<i>resistance-associated mutations</i>, RAMs) na DRV</li> <li>7. Leczenie zakażenia oportunistycznego związanego z AIDS w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem</li> <li>8. Zakażenie HIV-2</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	
<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12  <b>Pozostałe PK:</b> 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</p>	
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>	
Cecha populacji	3DR12 + DRV QD <sup>b</sup>
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 [log <sub>10</sub> 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)
Interwencje	<p><u>3DR12 (w obu ramionach stosowano takie same dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg, QD</li> <li>• DAS: 250 mg, BID</li> <li>• RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała &lt;75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</li> </ul> <p><u>Darunavir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię DRV OQ – 800 mg DRV QD</li> <li>• Ramię DRV BID – 600 mg DRV BID</li> </ul>

<b>TURQUOISE I [75, 76]</b>	
<b>Kointerwencje</b>	Pacjenci mogli być leczeni stabilną dawką darunawiru (raz dziennie) w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz jednym z następujących leków: emtrycytabina lub lamiwudyna. Pacjenci przydzieleni do grupy DRV BID mogli kontynuować wcześniejsze leczenie ritonavirem (dotyczy tyko wieczornej dawki).
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 OI / 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK; randomizacja w schemacie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status wcześniejszego leczenia HIV i wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HIV-1
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	NIE
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Przedstawiono ramiona uwzględnione w niniejszej analizie

b) Do analizy włączono wyłącznie pacjentów bez marskości wątroby (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi)

**TURQUOISE II [77–80]**

**Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12- lub 24-tyg. terapii OBV/PTV/r + DSV z RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych, zakażonych GT1 HCV, z wyrównaną marskością wątroby**

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12;

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

**Charakterystyka populacji<sup>c</sup>**

Cecha populacji	3DR24	
Liczba pacjentów	172	
Wcześniejsze leczenie [%] PegIFNα+RBV	57	
Wiek w latach, średnia (SD)	56,5 (7,9)	
Odsetek mężczyzn [%]	70	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	94	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	70
	1b	30
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	20
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,53 (0,52)	

TURQUOISE II [77–80]	
Stopień zwłóknienia wątroby Marskość [% pacjentów]	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0
Interwencja i komparator	
Schemat badania	3DR12 vs 3DR24
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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 <sup>c</sup>	5/172 (3%); opis prawidłowy Przyczyny: 1 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu <i>follow-up</i> , 2 – inne.
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<sup>d</sup></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 leczeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (uznawany wśród pacjentów, którzy nie wykazali redukcji HCV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  w 12. tyg. terapii PegIFN + RBV lub stosowali terapię PegIFN $\alpha$ +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 $\alpha$ +RBV, natomiast z wykrywalnym HCV RNA w 20. tyg. leczenia), z nawrotem zakażenia (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 36-tyg. terapię PegIFN $\alpha$ +RBV, a ich HCV RNA było niewykrywalne pod koniec leczenia, ale wykrywalne w przebiegu 52-tyg. okresu *follow-up*);

c) opisano ramiona uwzględnione w analizie;

d) względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV.

## TURQUOISE III [81–83]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dorośli powyżej 18. roku życia;</li> <li>Przewlekłe WZW C GT1b trwające przynajmniej 6 miesięcy przed skriningiem, pozytywny wynik testu HCV RNA i anty-HCV AB lub HCV RNA &gt;1000 IU/ml podczas skriningu i wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW C;</li> <li>Marskość wątroby w wywiadzie: Metavir &gt;3 i Ishak &gt;4, lub F broScan <math>\geq 12,5</math> kPa w okresie 6 miesięcy przed skriningiem lub podczas skriningu;</li> <li>Wyrównana marskość wątroby: Child-Pugh 5–6 podczas skriningu;</li> <li>Stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie z partnerami płci przeciwnej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Infekcja lub koinfekcja HCV o genotypie (subgenotypie) innym niż 1b;</li> <li>Brak możliwości identyfikacji genotypu HCV;</li> <li>Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu;</li> <li>Obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugha lub kliniczne objawy niewyrównanej choroby wątroby w wywiadzie (w tym wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku lub encefalopatia wątrobowa);</li> <li>HCC potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w okresie 3 miesięcy przed skriningiem lub w badaniu USG podczas skriningu;</li> <li>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> <li>klirens kreatyniny &lt;30 mL/min,</li> <li>stężenie a bumin &lt;2,8 g/dL;</li> <li>INR &gt;1,8;</li> <li>Hb &lt;10 g/dl;</li> <li> płytki krwi &lt; 25x10<sup>9</sup> komórek/L;</li> <li>stężenie bilirubiny całkowitej &gt;3 mg/dL;</li> </ol> </li> <li>Ciąża i kamienie piersią;</li> <li>Stosowanie induktorów cytochromu P450 3A lub innych silnych induktorów cytochromu P450 2C8 lub silnych inhibitorów 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;</li> <li>Przeszczep organów w wywiadzie;</li> <li>Klinicznie istotne stany lub choroby inne niż WZW C, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do udziału w badaniu;</li> <li>Aktualny udział w innych badaniach klinicznych lub przyjmowanie jakichkolwiek badanych produktów leczniczych na 6 tygodni przed podaniem interwencji;</li> <li>Wcześniejsze używanie inhibitorów proteazy HCV, nukleozydowych i nienukleozydowych inhibitorów polimerazy lub inhibitorów NS5a – zatwierdzonych jak i w trakcie badań.</li> </ol>

## 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	3D12
Liczba pacjentów	60
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN $\alpha$ +RBV 55
Wiek w latach, mediana (zakres)	60,5 (26,0–78,0)
Odsetek mężczyzn [%]	62
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	87
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a 0
	1b 100
	Inne 0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC 17
	CT bd
	TT bd
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], mediana (zakres)	6,8 (3,8–7,5)

TURQUOISE III [81–83]	
Stożenie zwłóknienia wątroby Marskość [% pacjentów]	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0
Interwencja i komparator	
Schemat badania	3D12
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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	0
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</i> <sup>a</sup>
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, USA)
Sponsor badania	AbbVie

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

**MALACHITE I [84, 85]**

**Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tyg. terapii OBV/PTV/r + DSV z / bez RBV w porównaniu z terapią TVR+PegIFN + RBV (T12PR24-48) u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT1a lub 1b HCV, bez marskości wątroby**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek 18–65 lat;</li> <li>Przewlekłe WZW C o genotypie 1 uprzednio nieleczone terapią antywirusową (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał antyHCV na 6 mies. przed skringiem oraz pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skringu lub pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skringu i wynk biopsji świadczący o przewlekłej infekcji HCV);</li> <li>Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> <li>biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skringiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR ≤ 3 lub Ishak ≤ 4;</li> <li>F broTest ≤ 0,72 i stosunek AST/APRI ≤ 2;</li> <li>F broScan &lt; 9,6kPa ;</li> </ol> </li> <li>HCV RNA &gt;10 000 IU/ml na etapie skringu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skringu;</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące;</li> <li>Marskość wątroby obecna lub w wywiadzie;</li> <li>Nieprawidłowe wynki testów laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> <li>ALT &gt;5x ULN;</li> <li>AST &gt; 5x ULN;</li> <li>Klirens kreatyniny &lt;60ml/min;</li> <li>Albumina &lt;LLN;</li> <li>Czas protrombinowy/INR&gt;1,5;</li> <li>Hemoglobina &lt;LLN;</li> <li>Płytki krwi&lt;120000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>ANC &lt;1500 komórek/μl;</li> <li>Bilirubina wolna&gt;1,5xULN, bilirubina związana&gt;ULN;</li> <li>Potas &lt; 3,5mmol/l;</li> <li>TSH poza normą;</li> </ol> </li> <li>Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny lub zaleczony (lub jego podejrzenie) nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>Stosowanie leków przeciwwskazanych;</li> <li>Osoby z przeciwwskazaniami do przyjmowania TVR, PegIFN lub RBV;</li> <li>Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w przeszłości – tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, biopsja wskazująca na marskość wątroby;</li> <li>Stosowanie leków przeciw HCV w przeszłości;</li> <li>Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub uczestnictwo w tym badaniu w przeszłości.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12;

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	3DR12 GT1a HCV	3D12 GT1b HCV
<b>Liczba pacjentów</b>	69	83
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	0	0
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	46,1 (12,3)	47,1 (11,3)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	70	48
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	90	99
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]</b>	<b>1a</b>	0
	<b>1b</b>	100
	<b>Inne</b>	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	<b>CC</b>	17
	<b>CT</b>	bd
	<b>TT</b>	bd
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,29 (0,8)	6,33 (0,6)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>F0-F1</b>	72
	<b>F2</b>	18
	<b>≥ F3</b>	10
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0



<b>MALACHITE I [84, 85]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
3DR12 vs 3D12 vs T12PR24-48	
<b>Schemat badania</b>	GT1a HCV: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DSV+RBV lub TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV. GT1b HCV: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DSV+RBV, OBV/PTV/r+DSV lub TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV. W obu grupach w przypadku terapii TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN + RBV przez kolejne 12–36 tyg. <sup>b</sup>
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 250 mg b.i.d., p.o. TVR: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFN $\alpha$ 2a: 180 $\mu$ g/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała $\geq$ 75 kg).
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	OBV/PTV/r+DSV oraz OBV/PTV/r+DSV+RBV: 12 tyg. OI / 48 tyg. FU. TVR + PR: 12–48 tyg. OI <sup>a</sup> / 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie-CC)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	Opis prawidłowy; 3DR12 (1a): 6/69 (9%), przyczyny: 1 – z powodu AE, 4 – utrata z okresu <i>follow-up</i> , 1 – rozpoczęcie udziału w innym badaniu; 3D12 (1b): 3/83 (4%); przyczyny: 1 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu <i>follow-up</i>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i> <sup>c</sup>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Europa, Ameryka Południowa)
<b>Sponsor badania</b>	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 [84, 86]**

**Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r + DSV z RBV w porównaniu z TVR+ PegIFNα+RBV (T12PR24-48) u pacjentów uprzednio leczonych zakażonych GT1 HCV, bez marskości wątroby**

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

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12;

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	3DR12	
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 [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,37 (0,50)	
Stopień zwłóknienia F0/F1	72	

<b>MALACHITE II [84, 86]</b>	
<b>wątroby [% pacjentów]</b>	<b>F2</b> 13
	<b>F3</b> 14
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
	3DR12 vs T12PR24-48
<b>Schemat badania</b>	Pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali terapię OBV/PTV/r+DSV+RBV lub TVR+ PegIFNα+RBV. W przypadku terapii TVR+ PegIFNα+RBV, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFNα+RBV przez kolejne 12–36 tydz.
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 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).
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	3DR12. OI / 48 tyg. FU TVR + PR: 12–48 tyg. OI <sup>a</sup> / 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1 (1a vs nie-1a) oraz poprzednią odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi vs częściowa odpowiedź vs nawrót)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	0
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	<i>Superiority<sup>b</sup></i>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Europa, Ameryka Południowa)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) Opisano schematy uwzględnione w analizie,

b) Względem schematu zawierającego TVR.

**GARNET [87, 88]****Jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy IIIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej OBV/PTV/r+DSV u wcześniej nieleczonych pacjentów z infekcją GT1b HCV, bez marskości**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat; 2. Infekcja GT1b HCV 3. HCV RNA $> 1\ 000$ IU/ml; 4. Uprzednio nieleczeni anty-HCV; 5. Udokumentowany brak marskości wątroby, potwierdzony biopsją wątroby (Metavir $\leq 3$ , Ishak $\leq 4$ ) lub testy laboratoryjne (FibroScore $< 12,5$ kPa, FibroTest $\leq 0,72$ , stosunek aminotransferazy / płytek krwi $\leq 2$ ); 6. Brak koinfekcji wirusem HBV lub HIV.	1. Wyniki oznaczeń biochemicznych: a. Hemoglobina $\leq 10$ g/dl; b. Bilirubina $\geq 3,0$ mg/dl; c. Abumina $\leq 3,5$ g/dl; d. Płytki krwi $\leq 120\ 000$ komórek/mm <sup>3</sup> ; e. Klirens kreatyniny $\leq 30$ 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<sup>a</sup>**

Cecha populacji	3D8	
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]	F0-F2	91
	F3	9
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	3D8
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DSV: 250 mg b.i.d., p.o.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	8 tyg. OI / 24 tyg. FU

**Metodyka**

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

<b>GARNET [87, 88]</b>	
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaslepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania</b>	2/166 (1%) opis prawidłowy (1 – niedostosowanie do schematu przyjmowania interwencji, 1 – AEs)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	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
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Hiszpania, UK)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

**AGATE-I [89, 90]**

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

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C (obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA $\geq 6$ miesięcy przed skринingiem i obecność obu podczas skринingiu lub obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA podczas skринingiu i wyn k biopsji wątroby wskazujący na WZW C); 3. Skompensowana marskość wątroby potwierdzona wynikiem biopsji wątroby (punktacja Metavir $>3$ lub Ishak $>4$ ) lub wynik FibroTest $>0,72$ i APRI $>2$ , lub wynik FibroScan $\geq 14,6$ kPa; 4. GT4 HCV; 5. Upřednio nieleczeni lub leczeni schematem zawierającym IFN, PegIFN i RBV.		1. Koinfekcja HBV/HIV; 2. Wynik w skali CTP – B/C (w chwili włączenia do badania lub w wywiadzie) lub dekompensacja wątroby w historii choroby; 3. Wcześniejsze leczenie przy użyciu DAA.
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE		
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>		
Cecha populacji		2DR12
Liczba pacjentów		59
Wcześniejsze leczenie	PegIFN/IFN + RBV	49
Wiek w latach, mediana (zakres)		56 (43–81)
Odsetek mężczyzn [%]		76
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		78
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	nie-CC	86
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,2 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	2DR12. vs 2DR16. układ równoległy, w schemacie 1:1	
Interwencje	OBV w dawce 25 mg, PTV w dawce 150 mg, rytonawir w dawce 100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $<75$ kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / okres obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. i 16 tyg OI./ minimum 12 tyg. (do 48 tyg.) FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa komputerowa (interaktywny system); stratyfikacja ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów upřednio leczonych również ze względu na typ braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót)	

<b>AGATE-I [89, 90]</b>	
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK (system interaktywny)
<b>Zaslepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania<sup>a</sup></b>	2/120 (2%) opis prawidłowy; (1 – nieprzestrzeganie protokołu, 1 – przełom wirusologiczny)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku, gdy nie ma danych dotyczących SVR12 w danym punkcie czasowym, a podczas następnej wizyty poziom HCV RNA <LLOQ, to brakujące dane są również traktowane jako wartość HCV RNA <LLOQ. Pacjenci po tego typu wstecznej imputacji z późniejszymi brakami danych są oznaczani jako niepowodzenie leczenia.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 19.0.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i> względem wyznaczonego klinicznie istotnego progu
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, USA)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

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

## AGATE-II [91]

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

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

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji		2DR12, NC	2DR12, CC
Liczba pacjentów		100	31
Wcześniejsze leczenie	PegIFN $\alpha$ +RBV	51	52
Wiek w latach, średnia (SD)		48,6 (13,1)	57,3 (6,5)
Odsetek mężczyzn [%]		70	94
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		98	94
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd	bd
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,0 (0,6)	6,0 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-F1	68	0
	F2	11	0
	F3	19	3 <sup>b</sup>
	F4	2 <sup>c</sup>	97
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	Kohorta A: Bez marskości OPr+R 12 tyg. (n=100)
	Kohorta B: Marskość skompensowana (randomizacja) OPr+R 12 tyg. (n=31) vs OPr+R 24 tyg. (n=29) układ równoległy, w schemacie 1:1
Interwencje	OMV w dawce 25 mg, PRV w dawce 150 mg, RTV w dawce 100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $<75$ kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg). Możliwość redukcji dawki RBV o 200 mg przy obniżonym poziomie hemoglobiny $<10$



<b>AGATE-II [91]</b>	
g/dl lub przerwania podawania RBV przy poziomie hemoglobiny < 8,5 g/dl. <sup>d</sup>	
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / okres obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. i 24 tyg . OI/ do 48 tygodni FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID (kohorta A), IIA (kohorta B)
<b>Randomizacja</b>	<b>Kohorta A:</b> brak <b>Kohorta B:</b> metoda komputerowa z użyciem IWRS ze stratyfikacją ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów uprzednio leczonych również ze względu na typ braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót)
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	<b>Kohorta A:</b> n/d <b>Kohorta B:</b> TAK (system interaktywny)
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	<b>Kohorta A: Bez marskości</b> 1/100 (1%) opis prawidłowy: wycofanie zgody <b>Kohorta B: Z marskością</b> 1/31 (3%) opis prawidłowy: wycofanie zgody po niepowodzeniu terapii
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku jeśli nie ma danych dotyczących SVR12 w danym punkcie czasowym, a podczas następnego wizyty poziom HCV RNA <LLOQ, to brakujące dane są również traktowane jako wartość HCV RNA <LLOQ. Pacjenci po tego typu wstecznej imputacji z późniejszymi brakami danych są oznaczani jako „brak odpowiedzi na leczenie”.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	Część nRCT: 6/8 NICE
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Egipt)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

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

b) 1 pacjent bez marskości wątroby był błędnie zakwalifikowany jako pacjent z marskością

c) 2 pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby było błędnie zakwalifikowanych jako pacjenci bez marskości.

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

## PEARL I [92, 93]

Częściowo randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne II fazy (IIb), przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (OBV/PTV/r) z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych terapią PegIFN + RBV zakażonych GT4

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

## Oceniane punkty końcowe

I rzędowy PK: SVR 12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	2DR12 TN	2DR12 TE
Liczba pacjentów	42	49
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]		
PegIFN $\alpha$ +RBV	0	100
Wiek w latach, średnia (SD)	44 (13)	51 (10)
Odsetek mężczyzn [%]	67	74
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd

PEARL I [92, 93]			
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	26	12
	CT	62	65
	TT	12	22
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,1 (0,6)	6,3 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-1	79	67
	F2	14	22
	≥F3	7	10
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0
Interwencja i komparator			
Schemat badania	<b>Kohorta A:</b> pacjenci wcześniej nieleczeni byli randomizowani do grup: OBV/PTV/r lub OBV/PTV/r+RBV w schemacie 1:1. <b>Kohorta B:</b> pacjenci wcześniej leczeni otrzymali OBV/PTV/r+R (kohorta nierandomizowana)		
Interwencje	OBV/PTV/r: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ do 24 tyg. FU		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA/IID		
Randomizacja	<b>Kohorta A:</b> TAK, metoda prawidłowa (komputerowa, system interaktywny) <b>Kohorta B:</b> NIE		
Kierunek badania	prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (kohorta A)		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania	2/135 (1%); opis prawidłowy 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – niepowodzenie wirusologiczne (zaprzeszanie stosowania terapii)		
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku braku danych dotyczących HCV RNA pacjenta w danym punkcie czasowym wynik implementowany jest metodą „imputacji flankującej” uwzględniającą najbliższe wartości przed i po danym punkcie czasowym.		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>		
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Ocena wiarygodności badania	Część nRCT: 7/8 NICE		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		

---

**PEARL I [92, 93]**

---

**Sponsor badania**

AbbVie

---

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

**TURQUOISE I [75, 76]**

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat</li> <li>2. Przewlekłe zakażenie GT1 HCV</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/ml;</li> <li>4. Wcześniejsze leczenie schematem PegIFN±RBV lub pacjenci wcześniej nieleczeni</li> <li>5. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych: udokumentowany brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię lub nawrót choroby.</li> <li>6. Obecność przeciwciał anti-HIV potwierdzona podczas skriningu, poziom HIV-1 RNA w osoczu &lt; 40 kopii/mL, liczba limfocytów CD4+ ≥200 komórek/μL lub ≥ 14%</li> <li>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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie za pomocą DAA</li> <li>2. Udowodniona klinicznie dekompensacja wątroby</li> <li>3. Poziom albuminy w osoczu &lt;2,8 g/dL</li> <li>4. Liczba płytek krwi &lt; 60 x 10<sup>9</sup> komórek/L</li> <li>5. Przewlekłe WZW B</li> <li>6. Występowanie w przeszłości mutacji związanych z opornością (<i>resistance-associated mutations</i>, RAMs) na DRV</li> <li>7. Leczenie zakażenia oportunistycznego związanego z AIDS w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem</li> <li>8. Zakażenie HIV-2</li> </ol>

**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<sup>a</sup>**

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

**Interwencja i komparator**

**Schemat badania**

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

<b>TURQUOISE I [75, 76]</b>	
<b>Interwencje</b>	<p>3DR12 (w obu ramionach stosowano takie same dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg, QD</li> <li>• DSV: 250 mg, BID</li> <li>• RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała &lt;75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</li> </ul> <p><u>Darunavir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię DRV OQ – 800 mg DRV QD</li> <li>• Ramię DRV BID – 600 mg DRV BID</li> </ul>
<b>Kointerwencje</b>	<p>Pacjenci mogli być leczeni stabilną dawką DRV (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 ritonavirem (dotyczy ty ko wieczornej dawki).</p>
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia</b>	12 OI / 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK; randomizacja w schemacie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status wcześniejszego leczenia HIV i wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HIV-1
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaslepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	0
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

- b) Przedstawiono ramiona uwzględnione w niniejszej analizie  
c) Do analizy włączono wyłącznie pacjentów bez marskości wątroby

**BOSON [106, 107]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF z przewlekłym WZW C z genotypem 2 i 3 HCV**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4. Poziom płytek krwi $\geq 60\,000$ komórek/mm <sup>3</sup> ; 5. Poziom a bumin $\geq 3,5$ g/dL; 6. Pacjenci z GT2 HCV i skompensowaną marskością wątroby, którzy nie osiągnęli SVR po min. 12 tyg. stosowania terapii przeciw HCV w schemacie zawierającym IFN; 7. Pacjenci z GT3 HCV, z lub bez skompensowanej marskości wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią przeciw HCV lub którzy nie osiągnęli SVR po wcześniejszej terapii przeciw HCV; 8. Biopsja wątroby (z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami); marskość wątroby potwierdzona biopsją wątroby lub badaniem Fibroscan ( $>12,5$ kPa)	1. Pacjenci wcześniej leczeni, którzy przerwali terapię z powodu AE

**Oceniane punkty końcowe**

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji <sup>a</sup>				
Cecha populacji		SPR12	SR16	SR24
Liczba pacjentów		197	196	199
Wcześniejsze leczenie [%]	Schematy oparte na IFN	52	54	53
Wiek w latach, średnia (SD)		50 (10,2)	51 (9,7)	49 (9,8)
Odsetek mężczyzn [%]		67	68	65
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		84	83	84
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	8	8	9
	3	92	92	92
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	40	38	37
	CT	50	48	48
	TT	11	14	16
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,69)	6,3 (0,68)	6,2 (0,71)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	38	37	37
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		bd	bd	bd

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	SR16 vs SR 24 . vs SPR12 układ równoległy, w schemacie 1:1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $<75$ kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg) PegIFN $\alpha$ 2a w dawce 180 $\mu$ g s.c. raz w tygodniu
Kointerwencje	Zakazane stosowanie środków stymulujących erytropoezę, czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, boosterów płytek krwi

<b>BOSON [106, 107]</b>			
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12, 16 lub 24 tyg. / do 24 tyg.		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, metoda blokowa z użyciem IVRS/IWRS ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV, a w przypadku GT3 HCV również obecność/brak marskości i historię wcześniejszego leczenia		
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK		
<b>Zaślepienie</b>	NIE		
<b>Utrata z badania</b>	4/197 (2%) opis prawidłowy (1 – z powodu AE; 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 1 – utrata z FU)	6/196 (3%) opis prawidłowy (3 – z powodu AE; 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu)	6/199 (3%) opis prawidłowy (2 – z powodu AE; 2 – brak skuteczności terapii; 1 – utrata z FU; 1 – ciąża partnera)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku oceny SVR, brak wyniku dotyczącego stężenia HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, bez względu na przyczynę, był traktowany jako niepowodzenie leczenia.		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 14.1		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority/ superiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (UK, Australia, USA, Kanada, Nowa Zelandia)		
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences		

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



**ELECTRON [25–29]**

**Wieloramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii z użyciem SOF + RBV +Peg IFN w porównaniu do terapii SOF + RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT2 i 3 HCV**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 19$ ; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3; 3. Poziom HCV RNA $\geq 50\,000$ IU/ml; 4. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.	1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV.

**Oceniane punkty końcowe**

eRVR, RVR, EOT, SVR4, SVR8, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność, bezpieczeństwo

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	SPR12	SR12
Liczba pacjentów	11	10
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, średnia (SD)	46 (37–57)	47 (36–53)
Odsetek mężczyzn [%]	82	80
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	82	70
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	36
	3	64
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	36
	CT	45
	TT	19
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], mediana (zakres)	6,5 (5,1–7,3)	6,7 (5,7–7,1)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	<b>Kohorta A:</b> SR vs SPR (4/8/12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:1:1:1
	<b>Kohorta B/C/D/E:</b> SR jednoramienne
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg) $\pm$ PegIFN $\alpha 2a$ w dawce 180 $\mu$ g/tydz. Kohorta C: RBV w dawce podzielonej 800 mg
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie metadonu jako terapii podtrzymującej
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	<b>Kohorta A:</b> 1. SR: 12 tyg./do 24 tyg. 2. SR: 12 tyg. (w tym 4 tyg PegIFN)/do24 tyg. 3. SR: 12 tyg. (w tym 8 tyg. PegIFN)/do24 tyg. 4. SPR: 12 tyg./do 24 tyg.
	<b>Kohorta B/C/D/E:</b> 12 tyg./ do 24 tyg.

**Metodyka**

<b>ELECTRON [25–29]</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	<b>Kohorta A (GT2/3 HCV)<sup>b</sup></b>
	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody); w schemacie 1:1:1:1; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28b
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania (n)</b>	0 0
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku gdy w określonym punkcie czasowym brakuje danych dotyczących poziomu HCV RNA, a dane w sąsiadujących punktach czasowych były poniżej granicy wykrywalności, to brakujące dane uznawane są również jako poniżej granicy wykrywalności. W pozostałych przypadkach brakujące dane oznaczane są jako niepowodzenie leczenia.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 14.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej ka kulacji próby
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

b) Przedstawiono dane wyłącznie dla kohorty A, gdyż tylko z tej grupy pochodzą wyniki uwzględnione w niniejszej analizie dla terapii SPR12 i SR12

LONESTAR2 [126, 127]			
<b>Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym WZW C (GT2/3 HCV)</b>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C (GT2/3 HCV); 3. Wcześniejsza terapia WZW C; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Wyniki badań laboratoryjnych we wcześniej ustalonych przedziałach.		1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące; 4. Nadmierne spożycie a alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy; 5. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: SVR12			
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji	GT2 HCV <sup>c</sup>		GT3 HCV
	SPR12		SPR12
Liczba pacjentów	23		24
Wcześniejsze leczenie PegIFN +RBV <sup>b</sup> [% pacjentów]	100		100
Wiek w latach, średnia (zakres)	58 (46–72)		54 (39–64)
Odsetek mężczyzn [%]	61		75
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	96		96
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	100	0
	3	0	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	43	29
	CT	44	63
	TT	13	8
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,7)		6,0 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby Marskość [% pacjentów]	61		50
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0		0
Interwencja i komparator			
Schemat badania	SPR przez 12 tyg.; jednoramienne		
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg) PegIFN $\alpha$ 2a w dawce 180 $\mu$ g/tydz.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ do 24 tyg. FU		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID		

<b>LONESTAR2 [126, 127]</b>	
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	3/47 (6%); opisane prawidłowo (1 AE, 1 utrata z okresu obserwacji, 1 przerwanie leczenia)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 16.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

- a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.  
b) Wszyscy pacjenci, oprócz jednego, byli uprzednio leczeni schematem PegIFN +RBV  
c) Ramię uwzględniono tylko w analizie bezpieczeństwa

## PROTON [128, 256]

**Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w dwóch oddzielnych schematach:**  
**Kohorta A: badanie randomizowane, podwójne zaślepienie wśród pacjentów z GT1 HCV**  
**Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów z GT2/3 HCV**

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

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bezpieczeństwo

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	Kohorta B (GT2/3 HCV) SPR12 <sup>b</sup>
Wcześniejsze leczenie	0
Liczba pacjentów	25
Wiek w latach, średnia (SD)	47,2 (11,1)
Odsetek mężczyzn [%]	64
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	80
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2
	3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC
	CT
	TT
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,1 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Brak lub minimalne
	Włóknienie wrotne
	Włóknienie przesłowe
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	<b>Kohorta A:</b> SPR vs PLC+ PegIFN $\alpha$ + RBV; układ równoległy, schemat 2:1 <b>Kohorta B:</b> SPR jednoramienne
Interwencje	SOF w dawce 200 lub 400 mg QD lub odpowiadające PLC

<b>PROTON [128, 256]</b>		
	PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz. RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolono stosowanie leków stymulujących proces hemopoetyczny po 12 tyg. trwania badania	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	<b>Kohorta A:</b> Okres interwencji zależny od wyników leczenia	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SPR podawane 12 tyg. + 12 tyg. PegIFNα + RBV u pacjentów z eRVR / obserwacja do 24 tyg.</li> <li>2. SPR podawane 12 tyg. + 36 tyg. PegIFNα + RBV u pozostałych pacjentów / obserwacja do 24 tyg.</li> <li>3. PLC + PegIFNα + RBV podawane przez 48 tyg. / obserwacja do 24 tyg.</li> </ol>	
	<b>Kohorta B:</b> 12 tyg. / obserwacja do 24 tyg.	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	<b>Kohorta A (GT1 HCV)</b>	<b>Kohorta B (GT2/3 HCV)</b>
	IIA	IID
<b>Randomizacja</b>	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA)	NIE
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, prawidłowe	n/d
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne, prawidłowe	brak
<b>Utrata z badania</b>	16/76 (22%) opisane prawidłowo (6 AEs, 2 utrata z okresu obserwacji, 1 wycofanie zgody na badanie, 7 inne)	1/25 (4%) opisane prawidłowo (utrata z okresu obserwacji)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 13.0.	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>superiority</i>	n/d
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT	ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	nd	NICE 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	

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

b) Ramię włączone wyłącznie do analizy bezpieczeństwa

## Rodriguez-Torres 2015 [130, 131]

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

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

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 21</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. GT1–6 HCV;</li> <li>4. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml;</li> <li>5. Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV;</li> <li>6. Przewlekłe zakażenie HIV-1;</li> </ol>	<p><b>Część B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Genotyp mieszany HCV;</li> <li>2. Wcześniejsze stosowanie inhibitorów NS5B;</li> <li>3. Marskość wątroby w trakcie 2 lat przed skринingiem;</li> <li>4. Cięża lub karmienie piersią, mężczyźni, których partnerki są w ciąży;</li> <li>5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV;</li> <li>6. Nowa choroba towarzysząca AIDS zdiagnozowana w trakcie 30 dni przed skринingiem;</li> <li>7. Aktywna, poważna infekcja inna niż HIV lub HCV, wymagająca pozajelitowego podania antybiotyku, leku przeciwwirusowego lub przeciwgrzybicznego;</li> <li>8. Koinfekcja HBV;</li> <li>9. Przeciwwskazania do stosowania RBV lub IFN;</li> <li>10. Istotna choroba psychiczna, autoimmunologiczna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba serca, choroba siatkówki lub hemoglobinopatia;</li> <li>11. Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub leczony w trakcie 5 lat przed skринingiem (dopuszczalna niedawna, miejscowa terapia płaskonabłonkowego lub nieinwazyjnego podstawnokomórkowego raka skóry oraz rak szyjki macicy <i>In situ</i> odpowiednio leczony przed skринingiem);</li> <li>12. Przewlekłe przyjmowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych;</li> <li>13. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>14. Niewyrównana marskość wątroby obecnie lub w wywiadzie;</li> <li>15. Choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie, mogące wpływać na wchłanianie leku;</li> <li>16. Porfiria w wywiadzie;</li> <li>17. Nadmierne spożywanie a alkoholu;</li> <li>18. Stosowanie jakichkolwiek zakazanych leków w trakcie badania.</li> </ol>
<p><b>Część B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci nieleczeni wcześniej przeciw HCV (RBV lub IFN);</li> <li>2. Przyjmowanie stabilnej ART przez <math>&gt;8</math> tyg. przed skринingiem (dozwolone leki: emtrycytabina, tenofowir, efawirenz, atazanawir, rytonawir, arunawir, raltegrawir, ryłpiwiryna);</li> <li>3. Poziom limfocytów CD4 <math>&gt;200</math> komórek/ <math>\text{mm}^3</math>;</li> <li>4. Poziom HIV-1 RNA <math>&lt;50</math> kopii/ml;</li> <li>5. Klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min;</li> <li>6. Poziom ALT <math>\leq 10 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>7. Poziom hemoglobiny <math>\geq 11</math> g/ml (kobiety) lub <math>\geq 12</math> g/ml (mężczyźni).</li> </ol>	

## Oceniane punkty końcowe

## Część B:

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SPR12	
Liczba pacjentów	23	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (zakres)	47 (29–59)	
Odsetek mężczyzn [%]	78	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	65	
Odsetek pacjentów z genotypem <sup>b</sup>	1a	65
	1b	17
	2b	4
	3a	9

Rodriguez-Torres 2015 [130, 131]	
4	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	bd
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,6 (0,9)
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów) Marskość	0
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	100
Interwencja i komparator	
Schemat badania	<b>Część B (ocena skuteczności i bezpieczeństwa):</b> SPR (12 tyg.) badanie jednoramienne
Interwencje	<b>Część B:</b> SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000–1200 mg/d w dawce podzielonej) PegIFN $\alpha$ w dawce 180 $\mu$ g s.c. raz w tygodniu
Kointerwencje	<b>Część B:</b> Pacjenci mogli otrzymywać ART (emtrycytabina, tenofowir, rytonawir, atazanawir, arunawir, darunawir, efawirenz, raltegrawir lub ryłpiwiryna).
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	<b>Część B:</b> 12 tyg. / do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	<b>Część B:</b> IID
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	<b>Część B:</b> 4/23 (17%); opis prawidłowy; (1 – utrata z okresu obserwacji, 2– AE, 1– utrata z okresu leczenia)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	<b>Część B:</b> NICE: 5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Puerto Rico)
Sponsor badania	Gilead Sciences

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

b) Do analizy włączono pacjentów z GT3 i 4 HCV



**NEUTRINO [124]**

**Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (GT1, 4, 5 lub 6 HCV)**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (GT1, 4, 5 lub 6 HCV) potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa <math>\geq 6</math> mies. przed rozpoczęciem badania, lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml;</li> <li>4. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>5. Wykluczony rozwój HCC;</li> <li>6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub RBV;</li> <li>7. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG;</li> <li>9. Poziom neutrofilii <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej <math>\geq 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: <math>\geq 11</math> g/dl u kobiet i <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn, płytek krwi: <math>\geq 90\,000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, WBC <math>\geq 2500</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>10. INR <math>\leq 1,5</math>xULN;</li> <li>11. Poziom ALT lub AST <math>\leq 10</math>xULN, bilirubiny <math>\leq 1,5</math>xULN, a buminy <math>\geq 3</math>g/dl;</li> <li>12. Poziom TSH <math>\leq</math>ULN; HbA1c <math>\leq 10\%</math>, CLcr <math>\geq 60</math> ml/min.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>4. Inne poważne choroby współwystępujące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia);</li> <li>5. W wywiadzie klinicznie istotne choroby siatkówki lub porfiria;</li> <li>6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków;</li> <li>7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;</li> <li>8. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;</li> <li>10. Przeciwwskazania do stosowania PegIFN<math>\alpha</math> lub RBV, w tym znana nadwrażliwość na ich metabolity lub substancje pomocnicze;</li> <li>11. Utrata <math>&gt;400</math> ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;</li> <li>14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	SPR12
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	0
<b>Liczba pacjentów</b>	327
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>	52 (19–70)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	64
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	79
<b>Odsetek pacjentów z genotypem [%]<sup>a</sup></b>	
1a	69
1b	20
4	9
5	<1
6	2
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]</b>	
CC	29
CT	55
TT	16
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>	6,4 (0,7)

<b>NEUTRINO [124]</b>	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b> 17
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	SPR12 ; jednoramienne
<b>Interwencje</b>	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNa2a w dawce 180µg/tydz.
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI / do 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	9/327 (3%); opis prawidłowy (5 AE, 1 wycofanie zgody, 3 inne)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brak wyniku dla oceny SVR z powodu przerwania leczenia był traktowany jako niepowodzenie leczenia w punkcie czasowym, w którym nastąpiła dyskontynuacja, oraz w kolejnych punktach czasowych
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słown ka MedDRA.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority, względem SVR12 wynoszącego 60%
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Do analizy włączono pacjentów z GT4, 5 i 6 HCV

## C-EDGE H2H [132–134]

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

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci zarażeni GT1, 4 i 6 HCV; 2. HCV RNA > 10 000 IU/ml; 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PegIFN $\alpha$ i RBV; 4. Pacjenci bez lub z marskością wątroby.		1. Pacjenci wymagający w opinii badacza terapii > 12 tygodni; 2. Koinfekcja HIV/HBV; 3. Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: SVR12			
Pozostałe PK: Bezpieczeństwo, oporność, niepowodzenie wirusologiczne			
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
Cecha populacji		GT1 i 4 HCV	
		SPR12	GE12
Liczba pacjentów		126 <sup>b</sup>	129
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN +RBV	28	22
Wiek w latach, średnia (zakres)		48,2 (22–76)	47,6 (21–68)
Odsetek mężczyzn [%]		49	43
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		99	99
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	14	14
	1b	83	81
	4	4	5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	21	20
	nie CC	78	78
	nieznany	2	2
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (zakres)		bd	bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	17	17
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0
Interwencja i komparator			
Schemat badania		GT1 i 4 HCV SPR12 vs GE12.; układ równoległy w schemacie 1:1	
Interwencje		EBR w dawce 50 mg, GZR w dawce 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD, PegIFN w dawce 1,5 µg/kg, RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000–1200 mg)	
Kointerwencje		bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		12 tyg. OI / do 24 tyg. FU	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA	

<b>C-EDGE H2H [132–134]</b>	
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody wygenerowania kodu randomizacyjnego, stratyfikacja ze względu na genotyp (GT1a HCV vs brak GT1a HCV) oraz obecność/brak marskości wątroby
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK (system interaktywny)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	Brak danych SVR12, wynkający z utraty z okresu obserwacji traktowany, był jako niepowodzenie leczenia.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 18.1
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	<p><b>GE</b> 1/129 (0,8%) przerwanie terapii z powodu AE (pacjent pozostał w okresie obserwacji), 1/129 (0,8%) utrata z okresu obserwacji</p> <p><b>SPR</b> 2/126 (1,6%) przerwanie terapii – 1 AE, 1 zaprzestanie leczenia przez pacjenta (pozostał w okresie obserwacji) 1/126 (0,8%) utrata z okresu obserwacji z powodu AE</p>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority/ superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) / PP
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (UE, Turcja)
<b>Sponsor badania</b>	Merck

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

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

**ATOMIC [135, 257]**

**Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z GT1, 4, 5 lub 6 HCV**

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

**Oceniane punkty końcowe**

I-rzędowy PK: SVR24

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

**Charakterystyka populacji<sup>a</sup>**

Cecha populacji	SPR24	
Wcześniejsze leczenie	0	
Liczba pacjentów	125	
Wiek w latach, średnia (SD)	50 (11)	
Odsetek mężczyzn [%]	58	
Odsetek pacjentów rasy innej niż czarna [%]	86	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68
	1b	19
	4	9
	5	0
	6	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	29
	CT	50
	TT	21
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,7)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Brak lub minimalne	11
	Włóknienie wrotne	74
	Włóknienie przęsłowe	14
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	

**Interwencja i komparator**

Schemat badania	SPR (12/24 tyg.) vs SPR (12 tyg.) + SOF $\pm$ RBV (12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:2:3 <sup>b</sup> .
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75\text{kg}$ ) PegIFN $\alpha$ 2a w dawce 180 $\mu\text{g}$ /tydz.
Kointerwencje	bd

<b>ATOMIC [135, 257]</b>	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 lub 24 tyg. OI /do 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK; brak opisu metody, ze stratyfikacją : polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA) <sup>c</sup>
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK (system interaktywny)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 15.0
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	27/125 (22%) opis niejasny (18 – AEs; 5 – utrata z FU; 1 – prośba sponsora; 1 – wycofanie zgody; 2 – inne)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority<sup>d</sup></i>
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	Część nRCT: 6/8 (NICE)
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT/PP
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Portoryko)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

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

c) Dotyczy wyłącznie pacjentów z GT1; 4, 5 lub 6 HCV automatycznie włączano do grupy SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV (24 tyg.) – wyniki dotyczące skuteczności przedstawiano dla tej grupy osobno.

d) Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy interwencjami

e) (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi)

## Ruane 2014 [96, 258]

Jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób egipskiego pochodzenia z przewlekłym WZW C (GT4 HCV)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C (GT4 HCV); 3. Egipska narodowość (tylko urodzeni w Egipcie, udokumentowane pochodzenie egipskie obojga rodziców); 4. BMI $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup>	1. Koinfekcja HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące; 4. Nadmierne spożycie alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy.

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR24
Liczba pacjentów	29
Wcześniejsze leczenie, odsetek pacjentów (%)	52
Wiek w latach, średnia (zakres)	55 (27–75)
Odsetek mężczyzn [%]	66
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4
	CC
	CT
	TT
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (zakres)	6,0 (4,3–7,2)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość
	24
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SR12 vs SR24, układ równoległy, schemat 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI/ do 24 tyg. FU

## Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK metoda prawidłowa (komputerowa); ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, marskość wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE

<b>Ruane 2014 [96, 258]</b>	
<b>Utrata z badania</b>	3/29 (10%) opis prawidłowy (2 – brak skuteczności terapii; 1 – utrata z FU)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 16.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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



## Doss 2015 [98]

## Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF w przewlekłym WZW C (GT4 HCV) w populacji egipskiej

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

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR24
Liczba pacjentów	51
Wcześniejsze leczenie [%]	53
Wiek w latach, średnia (SD)	49 (11,7)
Odsetek mężczyzn [%]	63
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	100
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC
	CT
	TT
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	5,9 (0,74)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SR12 vs SR24; układ równoległy 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów $<75$ kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacja po zakończonym leczeniu	12 lub 24 tyg. OI / 24 tyg. FU

## Metodyka

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

<b>Doss 2015 [98]</b>	
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody); ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, martwica wątroby)
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	1/103 (1%); opis prawidłowy (utrata z okresu obserwacji)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W analizie skuteczności, brak danych SVR12 wynikający z utraty z okresu obserwacji traktowany był jako niepowodzenie leczenia
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Egipt)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

## PHOTON-2 [101, 102]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat; 2. BMI $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup> ; 3. Przewlekłe WZW C; 4. GT1–4 HCV 5. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 6. Koinfekcja HIV-1; 7. Pacjenci wcześniej nieleczeni z GT1–4 HCV; 8. Pacjenci wcześniej leczeni z GT2 lub 3 HCV; 9. Pacjenci stosujący ART: poziom limfocytów CD4 $>200$ komórek/mm <sup>3</sup> ; poziom HIV-1 RNA $<50$ kopii/ml; stosowanie stabilnej ART przez $>8$ tyg. przed skriningiem; 10. Pacjenci niestosujący ART w ciągu min. 8 tyg. przed skriningiem: poziom limfocytów CD4 $>500$ komórek/mm <sup>3</sup> .	1. Stosowanie leków stymulujących tworzenie kolonii komórkowych podczas skriningu; 2. Aktywne stosowanie nielegalnych narkotyków.

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

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

## Interwencja i komparator

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

## Metodyka

<b>PHOTON-2 [101, 102]</b>					
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID				
<b>Randomizacja</b>	NIE				
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny				
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	n/d				
<b>Zaślepienie</b>	NIE				
<b>Utrata z badania (%)</b>	0	1/6 (17%) opis prawidłowy (z powodu AE)	3/57 (5%) opis prawidłowy; (1 z powodu AE, 2– wycofanie zgody)	2/49 (4%) opis prawidłowy (z powodu AE)	0
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd				
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0				
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy				
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT				
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8				
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Hiszpania, UK)				
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences				

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

## Lai 2016 [259]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Masa ciała <math>\geq 40</math> kg;</li> <li>Przewlekłe WZW C, GT1 lub 6 HCV;</li> <li>Poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml;</li> <li>Możliwa skompensowana marskość wątroby;</li> <li>Świadoma zgoda.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG;</li> <li>Przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>Koinfekcja HIV lub HBV;</li> <li>CLcr <math>&lt; 50</math> ml/min;</li> <li>Poziom albumin <math>&lt; 3</math> g/dl;</li> <li>INR <math>&gt; 1,5</math> ULN (za wyjątkiem pacjentów z hemofilią lub leczonych terapią antykoagulacyjną);</li> <li>Poziom hemoglobiny <math>&lt; 11</math> g/dl (kobiety) lub <math>&lt; 12</math> g/dl (mężczyźni);</li> <li>Płytki krwi <math>&lt; 50\,000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>Poziom bilirubiny bezpośredniej <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>Poziom ALT, AST lub fosfatazy alkalicznej <math>&gt; 10 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>Poziom hemoglobiny A1c <math>&gt; 8,5\%</math>;</li> <li>Choroba żołądkowo-jelitowa;</li> <li>Stan pooperacyjny, mogący zakłócać absorpcję leku;</li> <li>Przeszczep narządu;</li> <li>Istotna choroba płuc, choroba serca lub porfiria;</li> <li>Hospitalizacja psychiatryczna lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV;</li> <li>Przeciwwskazanie do stosowania RBV;</li> <li>Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub leczony w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>Istotna alergia na lek;</li> <li>Nadwrażliwość na RBV, SOF ich metabolity lub substancje pomocnicze.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR24	
Liczba pacjentów	10	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (17)	
Odsetek mężczyzn [%]	40	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0	
Odsetek pacjentów z genotypem [%] <sup>b</sup>	1b	60
	6a	40
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	60
	CT	40
	TT	0
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,8)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	10
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0

<b>Lai 2016 [259]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	SR12 vs SR16 vs SR24 układ równoległy, w schemacie 1:1:1
<b>Interwencje</b>	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)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12, 16 lub 24 tyg. OI/ do 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (brak opisu metody), ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości i genotyp HCV
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	1/31 (3%); opis prawidłowy: (1 AE)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Hong Kong)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

b) Do niniejszej analizy włączono wyłącznie pacjentów z GT6 HCV

## PHOTON-1 [99, 100]

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych zaprojektowane celem oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia opartego na SOF i RBV w populacji pacjentów przewlekle zakażonych HCV z koinfekcją HIV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Zakażenie GT1, 2 lub 3 HCV;</li> <li>3. Koinfekcja HIV;</li> <li>4. BMI <math>\geq 18</math> (kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>5. Zakażenie GT1, 2 lub 3 HCV w przypadku pacjentów nieleczonych;</li> <li>6. Zakażenie GT 2 lub 3 HCV w przypadku pacjentów uprzednio leczonych</li> <li>7. Istnienie dokumentacji dotyczącej wyników badania poziomu włóknienia wątroby;</li> <li>8. W przypadku przyjmowania ART jest ono prowadzone regularnie od <math>\geq 8</math> tyg., liczba T-limfocytów CD4 na poziomie <math>\geq 200</math> komórek/<math>\mu</math>l oraz poziom HIV RNA <math>\leq 50</math> kopii/ml;</li> <li>9. W przypadku niestosowania ART liczba T-limfocytów CD4 na poziomie <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l w wywiadzie</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zakażenie HCV o genotypie innym niż 1, 2 lub 3;</li> <li>2. Pacjenci z GT1 HCV uprzednio leczeni przeciwwirusowo;</li> <li>3. Brak optymalnej kontroli choroby pomimo stosowanej ART;</li> <li>4. Wcześniejsze przyjmowanie DAA;</li> <li>5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii niezwiązanej z zakażeniem HCV;</li> <li>6. Diagnoza AIDS w okresie 30 dni przed wywiadem;</li> <li>7. Koinfekcja HBV;</li> <li>8. Przeciwwskazania do RBV;</li> <li>9. Przewlekłe stosowania systemowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>10. Przeszczep organu lub zdiagnozowanie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>11. Dekompensacja czynności wątroby;</li> <li>12. Inne znaczące zaburzenia żołądka i jelit</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR12	SR24
Liczba pacjentów	68	41
Wcześniejsze leczenie [%]		
PegIFN $\pm$ RBV	0	100
Wiek w latach, średnia (SD)	49 (24–71)	54 (34–68)
Odsetek mężczyzn [%]	81	90
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	79	78
Odsetek pacjentów z genotypem [%]		
2	38	59
3	62	41
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]		
CC	37	49
CT	54	41
TT	9	10
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,60)	6,5 (0,69)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]		
Marskość	10	24
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	100	100

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF+RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2–3 HCV SOF+RBV stosowany przez 24 tyg. u pacjentów uprzednio leczonych z GT2–3 HCV lub nieleczonych z GT1 HCV
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)

<b>PHOTON-1 [99, 100]</b>		
<b>Kointerwencje</b>	ART (90%)	ART (95%)
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12/24 tyg. OI / 12 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID	
<b>Randomizacja</b>	NIE	
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd	
<b>Zaślepienie</b>	NIE	
<b>Utrata z badania</b>	6/68 (9%), opis prawidłowy; 3– AE, 1– wycofanie zgody, 1 decyzja badacza o przerwaniu badania; 1 – utrata z FU	1/41 (2%) opis prawidłowy: AE
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brakujące wartości SVR z powodu przerwania leczenia były traktowane jako niepowodzenie leczenia w punkcie czasowym, w którym nastąpiła dyskontynuacja, oraz we wszystkich kolejnych punktach czasowych	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki. Korzystano z MedDRA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)	
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Puerto Rico)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	

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



## VALENCE [108–111]

Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych (po zmianach w protokole określone jako badanie opisowe – *descriptive study*) zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C, o GT 2 lub 3 HCV, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe zakażenie GT2 lub 3 HCV; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4. Zgoda pacjenta na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych przez czas badania oraz 6 mies. od ostatniej dawki leku; 5. Uprzednie leczenie lub brak leczenia przeciwwirusowego	1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współistniejące lub znaczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; 5. HCC lub inne choroby nowotworowe; 6. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych lub immunomodulujących; 7. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, nawrót, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji		SR12, GT2 HCV	SR12, GT3 HCV <sup>b</sup>	SR24, GT3 HCV
Liczba pacjentów		73	11	250
Wcześniejsze leczenie [%]	Schematy oparte na IFN	56	82	58
Wiek w latach, średnia (SD)		58 (28–74)	46 (30–59)	48 (19–69)
Odsetek mężczyzn [%]		55	55	62
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		89	100	94
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	100	0	0
	3	0	100	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	33	36	34
	CT	56	36	52
	TT	11	27	13
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,5 (0,7)	6,2 (0,8)	6,3 (0,7)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	15	18	24
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przed zmianą protokołu: SR12 (GT2 i 3) vs PLC przez 12 tygodni, układ równoległy w stosunku 4:1;</li> <li>po zmianie protokołu: SR12 (GT2) vs SR12 (GT3) vs SR24 (GT3)</li> </ul>
Interwencje	SOF – 400 mg QD RBV – dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12/24 tyg. OI / 24 tyg. FU

## Metodyka

<b>VALENCE [108–111]</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM<sup>c</sup></b>	IIA/IID
<b>Randomizacja</b>	TAK, w schemacie 4:1, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie (leczeni/nie leczeni) i obecność marskości wątroby
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie<sup>c</sup></b>	TAK; podwójne/Brak
<b>Utrata z badania</b>	0 3/11 (27%) opis prawidłowy: 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 1 - AE 4/250 (2%) opis prawidłowy: 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 1– AE; 1– utrata z FU
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 16.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak/ <i>Superiority</i> (względem PLC) <sup>c</sup>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 7/8 pkt
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

b) Ramię badania uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa

c) W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu badania. Pacjentom z GT3 HCV przedłużono leczenie SOF + RBV do 24 tyg. (z wyjątkiem niewielkiej liczby pacjentów, którzy ukończyli 12 tyg. terapii przed zatwierdzeniem zmian w protokole (n=11). W grupach z interwencją zlikwidowano zaślepienie, a pacjentom z grupy PLC zaproponowano otwarte leczenie z SOF + RBV w ramach innego badania klinicznego. Potrzebę wprowadzenia zmiany uzasadniono dostępem do nowych danych (badanie FUSION), sugerujących iż pacjenci z GT3 uzyskują lepsze wyniki stosując leczenie >12 tyg. W następstwie badanie zostało przededefiniowane jako opisowe, bez testowania hipotezy

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

## Isakov 2016 [112–116]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy IIIb, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowego schematu SOF + RBV z 16-tygodniowym schematem SOF + RBV u uprzednio nieleczonych pacjentów GT1 lub 3 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Potwierdzone przewlekłe zakażenie GT1 lub GT3 HCV;</li> <li>3. Brak wcześniejszego leczenia HCV;</li> <li>4. Znany status marskości wątroby;</li> <li>5. Poziom laboratoryjnych wskaźników w obrębie przyjętych zakresów;</li> <li>6. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>7. Możliwy udział w badaniu pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (do 20% populacji badania);</li> <li>8. Stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji (kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni aktywni seksualnie)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; w przypadku mężczyzny – jego partnerka będąca w ciąży;</li> <li>2. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>3. Przeciwwskazania do stosowania RBV;</li> <li>4. Nadmierne spożywanie alkoholu (określone w protokole badania);</li> <li>5. Przebyty przeszczep narządu;</li> <li>6. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>7. Inna choroba w wywiadzie, która mogłaby wpłynąć na przebieg badania</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS5B bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR24
Liczba pacjentów	31
Wcześniejsze leczenie [%]	0
Wiek w latach, średnia (zakres)	40 (26–65)
Odsetek mężczyzn [%]	61
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	100
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	3a 100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC 48
	CT 48
	TT 3
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,2 (0,77)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 16
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SR16 vs SR24, układ równoległy w stosunku 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	16/24 tyg. OI / 12 tyg. FU

## Metodyka

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

<b>Isakov 2016 [112–116]</b>	
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (GT1 lub GT3) oraz obecność lub brak marskości wątroby
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IVRS)
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	0
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 16.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Rosja)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

## Shah 2016 [117–119]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowego schematu SOF + RBV z 16-tygodniowym schematem SOF + RBV u uprzednio nieleczonych pacjentów z GT1 lub 3 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
8. Wiek $\geq 18$ lat; 9. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 10. Potwierdzone przewlekłe zakażenie GT3 HCV; 11. Brak wcześniejszego leczenia HCV; 12. Znany status marskości wątroby (dopuszczalne około 30% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby); 13. BMI $\geq 18$ kg/m <sup>2</sup>	1. Inna przewlekła choroba wątroby; 2. Koinfekcja HBV lub HIV; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Przeciwwskazania do stosowania RBV, np. hemoglobinopatia w wywiadzie (anemia sierpowata, talasemia); 5. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych; 6. Przebyty przeszczep narządu. 7. Poważna choroba płuc; 8. Choroba serca lub porfiria; 9. Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; w przypadku mężczyzny – partnerka będąca w ciąży

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR24, nawrót choroby, przełom wirusologiczny, obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS5B, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR24
Liczba pacjentów	30
Wcześniejsze leczenie [%]	0
Wiek w latach, średnia (SD)	37 (10,8)
Odsetek mężczyzn [%]	83
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	3a
	3 (podtyp nieokreślony)
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC
	nie CC
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,7)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SR24 vs SR16, układ równoległy
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	16/24 tyg. OI / 12 tyg. FU

## Metodyka

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

<b>Shah 2016 [117–119]</b>	
<b>Randomizacja</b>	TAK (IVRS/IWRS); ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (GT1 lub GT3) oraz obecność lub brak marskości wątroby
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania</b>	1/30 (3%); opis prawidłowy przyczyna: utrata z okresu obserwacji <sup>b</sup>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 18.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Indie)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

b) Dodatkowo 2 pacjentów stosujących schemat 24 tyg. przerwało leczenie z powodu (1 – SOF i RBV, 1 – tylko RBV); prawdopodobnie jednak nie zostali utraceni z okresu obserwacji

**ASTRAL-2 i ASTRAL-3 [94, 95]**

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe ( $\geq 6$ miesięcy) zakażenie HCV; 3. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL podczas skriningu; 4. GT2 HCV (w badaniu ASTRAL-2) lub GT3 HCV (w badaniu ASTRAL-3); 5. TN lub wcześniejsze niepowodzenie IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE).	1. Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe, hemoglobinopatie); 2. Kliniczna 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

Cecha populacji		Charakterystyka populacji <sup>a</sup>	
		ASTRAL-2 (GT2 HCV)	ASTRAL-3 (GT3 HCV)
		SR12	SR24
<b>Liczba pacjentów</b>		132	275
<b>Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]</b>	<b>Schematy oparte na IFN</b>	15	26
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>		57 (23–76)	50 (19–74)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>		55	63
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>		84	87
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	CC	35	40
	CT	48	48
	TT	17	11
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>		6,4 (0,74)	6,3 (0,71)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>Marskość</b>	14	30
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>		0	0

<b>ASTRAL-2 i ASTRAL-3 [94, 95]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	<b>ASTRAL-2:</b> VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 1:1 <b>ASTRAL-3:</b> VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1
<b>Interwencje</b>	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
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	<b>ASTRAL-2:</b> 12 tyg. OI / 12 tyg. FU <b>ASTRAL-3:</b> 12 lub 24 tyg. OI / 12 tyg.FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK; metoda prawidłowa (IWRS); stratyfikacja (występowanie marskości wątroby i wcześniejsze leczenie WZW C)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania</b>	<b>ASTRAL-2:</b> 3/134 (2%) opis prawidłowy: (2– utrata przed rozpoczęciem leczenia; 1 – utrata z FU) <b>ASTRAL-3:</b> 26/280 (9%)– opis prawidłowy: (5 – utrata przed rozpoczęciem leczenia; 4– utrata z okresu obserwacji, 9 – utrata z powodu AE, 3– wycofanie zgody, 2– zgon, 1–brak skuteczności; 2– nieprzestrzeganie zaleceń dot. leczenia)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki w danym punkcie czasowym były uznawane za sukces terapeutyczny w sytuacji, gdy w pozostałych punktach czasowych wyniki wskazywały na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane były za niepowodzenie. W przypadku analizy SVR brakujące wyniki u pacjentów, którzy przerwali przedwcześnie terapię, były traktowane jako niepowodzenie, również brak oceny HCV RNA po zakończonej terapii był traktowany jako niepowodzenie leczenia. Jeśli było to możliwe, dane na temat bezpieczeństwa u osób, które nie ukończyły badania, były uwzględnione w podsumowaniu statystycznym.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 18.0.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> , a w przypadku jej wykazania analiza przewagi ( <i>superiority</i> )
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	<b>ASTRAL-2:</b> wielośrodkowe (USA,) <b>ASTRAL-3:</b> wielośrodkowe (USA, Kanada, Europa, Australia, Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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



FUSION [122, 123]		
Randomizowane, zaślepienie, wielośrodkowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C (GT 2/3 HCV) po nieskutecznej terapii IFN.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Przewlekłe WZW C (GT 2/3 HCV), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa <math>\geq 6</math> mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>Poziom HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml;</li> <li>Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>Niepowodzenie terapii IFN <math>\pm</math> RBV trwającej <math>\geq 12</math> tyg. (IFN<math>\alpha</math>2a, PegIFN<math>\alpha</math>2a, IFN<math>\alpha</math>2b, PegIFN<math>\alpha</math>2b, IFN alfacon-1);</li> <li>Dokumentacja medyczna zawierająca wystarczającą ilość danych dotyczących wcześniejszej terapii IFN;</li> <li>BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>Brak nieprawidłowości w obrazie EKG;</li> <li>Poziom hemoglobiny: <math>\geq 11</math> g/dl u kobiet i <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn, płytek krwi: <math>\geq 50\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l;</li> <li>INR <math>\leq 1,5</math>xULN;</li> <li>Poziom ALT lub AST <math>\leq 10</math>xULN, bilirubiny <math>\leq 1,5</math>xULN, a białka <math>\geq 3</math>g/dl;</li> <li>Poziom HbA1c <math>\leq 10\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>Inne poważne choroby współtowarzyszące;</li> <li>Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie;</li> <li>Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;</li> <li>Przeciwwskazania do stosowania RBV;</li> <li>Stale przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych;</li> <li>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące zakłócać wchłanianie badanych leków,</li> <li>Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;</li> <li>Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi;</li> <li>Utrata <math>&gt;400</math> ml krwi w ciągu 2 mies. przed badaniem;</li> <li>Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;</li> <li>Znana nadwrażliwość na RBV, badaną interwencję, ich metabolity lub substancje pomocnicze.</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SR12	SR16
Liczba pacjentów	103	98
Wcześniejsze leczenie [%]	100	100
Schematy oparte na IFN		
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (30–69)	54 (24–70)
Odsetek mężczyzn [%]	71	68
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	85	88
Odsetek pacjentów z genotypem	1 <sup>a</sup>	3
	2	35
	3	62
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	30
	CT	51
	TT	18
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,67)	6,5 (0,63)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	33
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0

<b>FUSION [122, 123]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	SR12 + PLC (4 tyg.) vs SR16; układ równoległy w schemacie 1:1
<b>Interwencje</b>	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub odpowiadające PLC
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12 tyg. OI /FU do 24 tyg. 16 tyg. OI / FU do 28 tyg.
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK (komputerowa metodą IWRS); w schemacie 1:1; ze stratyfikacją (genotyp HCV, marskość wątroby)
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne, opis niepełny
<b>Utrata z badania (%)</b>	1/201 (<1%); opis prawidłowy (1 AE)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	W przypadku gdy w jednym punkcie czasowym brakuje danych dotyczących skuteczności, a dane w sąsiadujących punktach czasowych wskazują na powodzenie leczenia, to brakująca wartość również określona jest jako sukces terapeutyczny. W pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane są jako niepowodzenie leczenia.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierano od zastosowania pierwszej dawki leku do 30 dni od ostatniej dawki leku. Korzystano z MedDRA.15.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority<sup>b</sup></i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Pacjenci z GT1 HCV zidentyfikowanym w wyniku głębokiego sekwencjonowania po randomizacji, wykluczeni z analizy skuteczności;

b) Względem historycznego SVR24 na poziomie 25% oraz w celu wykazania różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR24.

## POSITRON [122, 123]

**Randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób nietolerujących lub niekwalifikujących się do terapii IFN z przewlekłym WZW C, zakażonych GT2/3 HCV**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (GT2/3 HCV), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa <math>\geq 6</math> mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml;</li> <li>4. Wykluczony rozwój HCC;</li> <li>5. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>6. Dokumentacja medyczna potwierdzająca: <ol style="list-style-type: none"> <li>b. brak zgody pacjenta na terapię IFN lub</li> <li>c. wystąpienie <math>\geq 1</math> chorób współistniejących (m.in. choroby autoimmunologiczne, psychiatryczne, napadowe, rogówki, źle kontrolowana cukrzyca), których przebieg może pogorszyć się po przyjęciu IFN lub</li> <li>d. brak tolerancji IFN, tj. przerwanie leczenia IFN <math>\leq 12</math> tyg. z powodu znacznego pogorszenia stanu choroby lub rozwoju: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. miejscowych lub ogólnoustrojowych działań niepożądanych,</li> <li>ii. zaburzeń psychiatrycznych;</li> <li>iii. zaburzeń funkcji poznawczych,</li> <li>iv. neuropatii,</li> <li>v. objawów grypopodobnych,</li> <li>vi. zatrucia żołądkowo-jelitowego,</li> <li>vii. trombocytopenii lub neutropenii,</li> <li>viii. zapalenia jelita grubego, niealkoholowego zapalenia trzustki, zaburzeń okulistycznych,</li> <li>ix. choroby autoimmunologicznej;</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>7. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG,</li> <li>9. Poziom hemoglobiny: <math>\geq 11</math> g/dl u kobiet i <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn;</li> <li>10. INR <math>\leq 1,5</math>xULN;</li> <li>11. Poziom ALT lub AST <math>\leq 10</math>xULN, bilirubiny <math>\leq 1,5</math>xULN, a białka <math>\geq 3</math>g/dl;</li> <li>12. Poziom HbA1c <math>\leq 10\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>4. Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie;</li> <li>6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków;</li> <li>7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;</li> <li>8. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;</li> <li>10. Przeciwwskazania do stosowania RBV w tym znana nadwrażliwość na metabolity lub substancje pomocnicze;</li> <li>11. Utrata <math>&gt;400</math>ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;</li> <li>14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

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

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	SR12
Liczba pacjentów	207
Wcześniejsze leczenie [%]      Schematy oparte na IFN	8
Wiek w latach, średnia (zakres)	52 (21–75)
Odsetek mężczyzn [%]	57
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	91
Odsetek pacjentów z genotypem	2
	3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC
	CT
	TT
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,77)

<b>POSITRON [122, 123]</b>	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)</b>	<b>Marskość</b> 35
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	SR12 vs PLC; układ równoległy w schemacie 3:1
<b>Interwencje</b>	SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12 tyg. OI / do 24 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK; centralna 3:1 ze stratyfikacją (marskość wątroby)
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne, opis niepełny
<b>Utrata z badania (%)</b>	7/207 (3%); opis prawidłowy (4 – AE, 2 – utrata z okresu obserwacji, 1 – zgon)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	W przypadku gdy w jednym punkcie czasowym brakuje danych dotyczących skuteczności, a dane w sąsiadujących punktach czasowych wskazują na powodzenie leczenia, to brakująca wartość również określona jest jako sukces terapeutyczny. W pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane są jako niepowodzenie leczenia.
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierano od zastosowania pierwszej dawki leku do 30 dni od ostatniej dawki leku. Korzystano z MedDRA.15.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

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

<b>FISSION [124]</b>		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (GT 2/3 HCV)</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml oznaczony co najmniej raz podczas screeningu, a także obecność przeciwciał anti-HCV, HCV RNA, lub oznaczenie genotypu wirusa <math>\geq 6</math> mies. przed rozpoczęciem badania lub wykonanie biopsji potwierdzającej zmiany w wątrobie wywołane przewlekłą infekcją</li> <li>4. Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>5. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Inne poważne choroby współtowarzyszące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia, zaburzenia drgawkowe, źle kontrolowana cukrzyca);</li> <li>4. Ostre zapalenie trzustki z podniesionym poziomem lipazy;</li> <li>5. Przeszczep głównych organów w wywiadzie;</li> <li>6. Nadużywanie substancji psychoaktywnych;</li> <li>7. Niekontrolowana choroba tarczycy w wywiadzie lub nieprawidłowy poziom TSH, T3 i/lub T4 podczas screeningu;</li> <li>8. Poziom neutrofilii <math>&lt; 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej <math>&lt; 1250</math> komórek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: <math>&lt; 11</math> g/dl u kobiet i <math>&lt; 12</math> g/dl u mężczyzn, płytek krwi: <math>\leq 90\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup> (w przypadku marskości <math>\leq 75\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>), kreatyniny <math>\geq 1,5</math>xULN;</li> <li>9. Szacunkowy GFR (współczynnik k przesączu kłębuszkowego) <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</li> <li>10. Poziom ALT lub AST <math>\geq 10</math>xULN, bilirubiny całkowitej <math>\geq 1,5</math>xULN, albuminy <math>\leq 3,2</math>g/dl;</li> <li>11. Utrata <math>&gt; 400</math> ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>12. Klinicznie istotna alergia na analogi nukleozydów/nukleotydów;</li> <li>13. Przyjmowanie środków antyneoplastycznych lub radioterapii w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>14. Przyjmowanie na 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania interwencji silnych leków z grupy inhibitorów-glikoproteiny;</li> <li>15. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12  <b>Pozostałe PK:</b> RVR, SVR4, SVR24 nieskuteczność terapii, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, oporność, bezpieczeństwo</p>		
<b>Charakterystyka populacji<sup>a</sup></b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>SR12</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	256	
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	0	
<b>Wiek w latach, średnia (zakres)</b>	48 (20–72)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	67	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	87	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a<sup>b</sup></b>	1
	<b>1b<sup>b</sup></b>	$< 1$
	<b>2</b>	27
	<b>3</b>	71
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	<b>CC</b>	42
	<b>CT</b>	47
	<b>TT</b>	10
	<b>brak danych</b>	1
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>		6,0 (0,8)

FISSION [124]	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość 20
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SR12 vs PegIFNα+RBV 24 tyg.; układ równoległy w schemacie 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg. OI/do 24 tyg. FU 24 tyg. OI/do 36 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; centralna w układzie 1:1 ze stratyfikacją (genotyp HCV, poziom HCV RNA oraz martwica wątroby); brak opisu metody
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK, prawidłowe
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	25/256 (10%) opis nieprawidłowy (3 – z powodu AE; 1 – niepowodzenie wirusologiczne; 8 – utrata z FU; 2 – zgon; 6 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 3 – inne; 2 – rozpoczęcie innej terapii HCV)
Metody implementacji danych utraconych	Brak wyniku dla oceny SVR z powodu przerwania leczenia był traktowany jako niepowodzenie leczenia w punkcie czasowym, w którym nastąpiła dyskontynuacja, oraz w kolejnych punktach czasowych. W przypadku gdy w jednym punkcie czasowym brakuje danych dotyczących skuteczności, a dane w sąsiadujących punktach czasowych wskazują na powodzenie leczenia, to brakująca wartość również określona jest jako sukces terapeutyczny.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 15.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-inferiority</i>
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Europa, Australia i Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

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

b) Pacjenci z GT1 HCV zidentyfikowanym w wyniku głębokiego sekwencjonowania po randomizacji, wykluczeni z analizy skuteczności

## Ahn/Kao 2016 [120, 121]

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwartej próby badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i RBV u osób wcześniej nieleczonych i leczonych z przewlekłym WZW C GT2 w populacji azjatyckiej.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekłe WZW C GT2 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni schematami opartymi na IFN 5. BMI $\geq 40$ kg; 6. Wyrównana marskość wątroby/brak marskości; 7. Wyniki badań laboratoryjnych mieszczące się w normie: ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN; bezpośrednia bilirubina $\leq 1,5 \times$ ULN; płytki krwi $\geq 50\ 000$ kom./ $\mu$ l; hemoglobina $\geq 12$ g/dl (mężczyźni) i $\geq 11$ g/dl (kobiety); abumina $\geq 3$ g/dl; klirens kreatyniny $\geq 50$ ml/min; glikowana hemoglobina $\leq 8,5\%$ ; INR $\leq 1,5 \times$ ULN.	1. Obecność niewyrównanej marskości wątroby; 2. Uprzednia transplantacja narządów; 3. Znacząca choroba płuc; 4. Złośliwy nowotwór w czasie 5 lat przed skринingiem (za wyjątkiem określonych nowotworów wyleczonych za pomocą resekcji); 5. Przewlekła choroba wątroby o innej niż HCV etiologii; 6. Koinfekcja HBV lub HIV

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** występowanie polimorfizmów/substytucji w NS5B nieskuteczność terapii, nawrót choroby, niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia, parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Populacja tajwańska		Populacja koreańska	
	SR12		SR12	
Liczba pacjentów	87		129	
Wcześniejsze leczenie [%]	51		19	
Wiek w latach, średnia (zakres)	53 (22-73)		55 (22-82)	
Odsetek mężczyzn [%]	41		45	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0		0	
Odsetek pacjentów z genotypem	2a	66	96	
	2b	34	4	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	89	81	
	CT	10	19	
	TT	1	0	
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,91)		6 (1)	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	15	10	
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0		0	

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SR przez 12 tygodni
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów $< 75$ kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75$ kg)
Kointerwencje	bd

<b>Ahn/Kao 2016 [120, 121]</b>		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12 tyg. OI/ 12 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID	
<b>Randomizacja</b>	NIE	
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd	
<b>Zaślepienie</b>	NIE	
<b>Utrata z badania (%)</b>	0	3/129 (2%); opis prawidłowy: 1 (1%) – brak skuteczności terapii; 1 (1%) – utrata z powodu AE; 1 (1%) – utrata z FU
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Nie testowano żadnej hipotezy</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Azja)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	



Omata 2014 [125]		
<b>Wieloośrodkowe, jednoramiennie, otwartej próby badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i RBV u osób wcześniej nieleczonych i leczonych z przewlekłym WZW C GT2 w populacji japońskiej.</b>		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: $\geq 20$ lat; 2. BMI $\geq 40$ kg; 3. Przewlekłe WZW C GT2 4. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu 5. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni 6. Wyrównana marskość wątroby/brak marskości; 7. Wyniki badań laboratoryjnych mieszczące się w normie: ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN; płytki krwi $\geq 50\ 000$ kom./ $\mu$ l; hemoglobina $\geq 12$ g/dl (mężczyźni) i $\geq 11$ g/dl (kobiety); abumina $\geq 3$ g/dl.	bd	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> SVR12 <b>Pozostałe PK:</b> nawrót choroby, przełom wirusologiczny, SVR24, występowanie polimorfizmów/substytucji w NS5B, parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SR12	
Liczba pacjentów	153	
Wcześniejsze leczenie [%]	41	
Wiek w latach, średnia (zakres)	57 (25–74)	
Odsetek mężczyzn [%]	46	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0	
Odsetek pacjentów z genotypem	2a	60
	2b	40
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	79
	CT	18
	TT	3
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,84)	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	11
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	SR12	
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (600 mg/dzień u pacjentów $\leq 60$ kg; 800 mg u pacjentów $> 60$ kg i $\leq 80$ kg; 1000 mg u pacjentów $> 80$ kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg. OI/ 12 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	

<b>Omata 2014 [125]</b>	
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania (%)</b>	0
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Nie testowano żadnej hipotezy</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	Wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni i otrzymali leczenie byli analizowani
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

**SOLAR-1 [216–219]**

**Wieloośrodkowe badanie randomizowane otwartej próby, fazy II, w grupach równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV u osób z nawrotem WZW C po przeszczepieniu wątroby**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>2. Przewlekła infekcja GT1 lub 4 HCV;</li> <li>3. EKG w normie;</li> <li>4. Negatywne wyniki ciąży w przypadku kobiet;</li> <li>5. Używanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym;</li> <li>6. Możliwość zastosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania leku przeznaczonego do badania oraz możliwość ukończenia harmonogramu badań, w tym wszystkich wymaganych wizyt po leczeniu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poważna lub aktywna choroba medyczna lub psychiatryczna;</li> <li>2. Współistniejąca HIV lub HBV;</li> <li>3. Zaburzenia żołądka, które mogłyby zakłócić wchłanianie się badanego leku;</li> <li>4. Terapia lekami anti-HCV w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;</li> <li>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;</li> <li>6. Klinicznie istotny stan medyczny związany z inną przewlekłą chorobą wątroby w wywiadzie;</li> <li>7. Aktywne bakteryjne zapalenie otrzewnej stwierdzone podczas badań przesiewowych;</li> <li>8. Kobiety karmiące piersią;</li> <li>9. Infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotykoterapii;</li> <li>10. Uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub terapii biologicznej w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;</li> <li>11. Aktywni narkomani i a koholicy bądź narkomania i a koholizm w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>14. Przeszczep narządu innego niż wątroba i nerki w wywiadzie.</li> </ol>

**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<sup>a</sup>**

Cecha populacji	Kohorta B: po transplantacji		
	Grupa 3	Grupa 4	
	LSR12 NC	LSR12 CTP A	
<b>Liczba pacjentów</b>	55	26	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFNα+RBV	47	58
	PI + PegIFNα+RBV	16	12
	Inne	7	15
<b>Wiek w latach, mediana (IQR)</b>	59 (58–63)	60 (56–64)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	82	73	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	91	81	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	73	65
	<b>1b</b>	25	35
	<b>4</b>	2	0
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	<b>CC</b>	20	27
<b>HCV RNA średnia (SD), [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>	6,5 (0,6)	6,2 (0,8)	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>CTP A</b>	0	96
	<b>CTP B</b>	0	4
	<b>CTP C</b>	0	0

<b>SOLAR-1 [216–219]</b>		
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>	Badanie randomizowane w układzie siedmiu grup równoległych w stosunku 1:1. W obrębie każdej grupy: LDV/SOF+RBV NC 12 tyg. vs LDV/SOF+RBV CTP A 12 tyg.	
<b>Interwencje</b>	LDV w dawce 90mg i SOF w dawce 400 mg w jednej tabletkie, podawanej raz dziennie; RBV podawano doustnie, dwa razy dziennie w dawce dostosowanej do masy ciała (1000 mg/dzień dla masy ciała < 75 kg i 1200 mg/dzień dla masy ciała ≥ 75 kg)	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI / 12 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)	
<b>Zaślepienie</b>	NIE	
<b>Utrata z badania</b>	0	2/26 (8%), opis prawidłowy (1 – AE, 1 – zgon)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 17.1.	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie opisano	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

**SOLAR-2 [216, 220–222]**

**Wieloośrodkowe badanie randomizowane otwartej próby, fazy II, w grupach równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV u osób z nawrotem WZW C po przeszczepieniu wątroby**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>2. Przewlekła infekcja GT1 lub 4 HCV;</li> <li>3. EKG w normie;</li> <li>4. Negatywne wyniki ciążowe w przypadku kobiet;</li> <li>5. Używanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym;</li> <li>6. Możliwość zastosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania leku przeznaczonego do badania oraz możliwość ukończenia harmonogramu badań, w tym wszystkich wymaganych wizyt po leczeniu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poważna lub aktywna choroba medyczna lub psychiatryczna;</li> <li>2. Współistniejąca HIV lub HBV;</li> <li>3. Zaburzenia żołądka, które mogłyby zakłócić wchłanianie się badanego leku;</li> <li>4. Terapia lekami anti-HCV w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;</li> <li>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;</li> <li>6. Klinicznie istotny stan medyczny związany z inną przewlekłą chorobą wątroby w wywiadzie;</li> <li>7. Aktywne bakteryjne zapalenie otrzewnej stwierdzone podczas badań przesiewowych;</li> <li>8. Kobiety karmiące piersią;</li> <li>9. Infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotykoterapii;</li> <li>10. Uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub terapii biologicznej w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;</li> <li>11. Aktywni narkomani i alkoholicy bądź narkomania i alkoholizm w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>12. Przeszczep narządu innego niż wątroba i nerki w wywiadzie. Aktywne bakteryjne zapalenie otrzewnej stwierdzone podczas badań przesiewowych;</li> <li>13. Kobiety karmiące piersią;</li> <li>14. Infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotykoterapii;</li> <li>15. Uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub terapii biologicznej w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;</li> <li>16. Aktywni narkomani i alkoholicy bądź narkomania i alkoholizm w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>7. Przeszczep narządu innego niż wątroba i nerki w wywiadzie.</li> </ol>

**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<sup>a</sup>**

Cecha populacji	Kohorta B: po transplantacji		
	Grupa 3	Grupa 4	
	LSR12 NC	LSR12 CTP A	
<b>Liczba pacjentów</b>	52	34	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFNα+RBV	67	65
	PI + PegIFNα+RBV	10	21
	Inne <sup>b</sup>	2	6
<b>Wiek w latach, mediana (IQR)</b>	58 (54–64)	58 (55–61)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	79	82	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	96	97	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	52	41
	<b>1b</b>	35	47
	<b>4</b>	13	12
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	<b>CC</b>	17	9

<b>SOLAR-2 [216, 220–222]</b>			
<b>HCV RNA średnia (SD), [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>	6,4 (0,7)	6,3 (0,6)	
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	<b>CTP A</b>	0	97
	<b>CTP B</b>	0	3
	<b>CTP C</b>	0	0
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0	
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Schemat badania</b>	Badanie randomizowane w układzie pięciu grup równoległych w stosunku 1:1. W obrębie każdej grupy: LDV/SOF+RBV NC 12 tyg vs LDV/SOF+RBV CTP A 12 tyg.		
<b>Interwencje</b>	LDV w dawce 90mg i SOF w dawce 400 mg w jednej tabletkie, podawanej raz dziennie; RBV podawano doustnie, dwa razy dziennie w dawce dostosowanej do masy ciała (1000 mg/dzień dla masy ciała < 75 kg i 1200 mg/dzień dla masy ciała ≥ 75 kg)		
<b>Kointerwencje</b>	bd		
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 12 tyg. FU		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)		
<b>Zaślepienie</b>	NIE		
<b>Utrata z badania</b>	2/52 (4%); opis prawidłowy: • z powodu AE: 1 (2%) • niestosowanie się do protokołu badania: 1 (2%)	0	
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 17.1.		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences		

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Inne schematy mogły obejmować: monoterapię IFN/PegIFNα+RBV, IFN + RBV, SOF + RBV lub schemat nieznaną

**C-SURFER [207–211]**

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

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

<b>C-SURFER [207–211]</b>		
	<b>GE12 (ITG)</b>	<b>PLC→ GE12 (DTG)</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	111	113
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	ogółem 18	22
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	56,5 (9,1)	55,2 (10,1)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	73	71
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	50	43
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	1a	52
	1b	47
	1 inne	1
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	CC	27
	Inne niż CC	74
	Brak danych	0
<b>HCV RNA średnia (SD), [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>	5,9 (0,8)	6,0 (0,7)
<b>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</b>	F0–F2	67
	F3	13
	F4	6
	Inne <sup>b</sup>	13
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0
<b>CKD [%]</b>	4	20
	5	81
	hemodializy	77
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>	GE12 vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GE12 układ równoległy w schemacie 1:1	
<b>Interwencje</b>	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie lub odpowiadające PLC	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (IWRS)	
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne	
<b>Utrata z badania</b>	6/111 (5%), opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon (n=1)</li> <li>• przeszczep nerki (n=1)</li> <li>• utrata z okresu obserwacji (n=1)</li> <li>• niestosowanie się do protokołu badania (n=1)</li> </ul>	
	6/113 (5%), opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z powodu AE (n=5)</li> <li>• utrata z okresu obserwacji (n=1)</li> </ul>	



**C-SURFER [207–211]**

- wycofanie zgody na udział w badaniu (n=1)
- utrata z okresu obserwacji z powodu agresywnego zachowania (n=1)

<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Korzystano z MedDRA 16.0 oraz 18.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority (dot. ramion ITG i PK) w stosunku do SVR12 (45%) z historycznej grupy kontrolnej</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: PP <sup>c</sup> /mITT <sup>d</sup> Bp: mITT <sup>d</sup>
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Estonia, Francja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Korea Południowa, Litwa, Szwecja, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) Dotyczy 30 pacjentów ocenianych za pomocą Fibrotest, u których nie można było potwierdzić marskości

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

d) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

## RUBY-I [203–205]

Wieloośrodkowe, otwartej próby, jednoramienne badanie 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r+DSV ±RBV u pacjentów o GT1 HCV z CKD stopnia 4–5.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Przewlekłe WZW-C o GT1 (pozytywny wynik na obecność przeciwciała anti-HCV i stężenie HCV RNA w osoczu <math>&gt; 10\,000</math> IU/ml)</li> <li>Pacjenci uprzednio nieleczeni terapią anti-HCV lub wcześniej leczeni PegIFN ± RBV</li> <li>CKD stopnia 4 i 5 zdefiniowana jako odpowiednio <math>eGFR \leq 15\text{--}30\text{ml/min/1,73m}^2</math> i <math>eGFR &lt; 15\text{ml/min/1,73m}^2</math> (pacjentów hemodializowanych uznawano jako chorych na CKD stopnia 5 lub z końcowym stadium niewydolności nerek; ESRD)</li> <li>W przypadku kohorty 1: pacjenci bez marskości, potwierdzonej przez biopsję wątroby wykonaną w ciągu 24 miesięcy przed skriningiem (wynik w skali METAVIR <math>\leq 3</math>, w skali Ishaka <math>\leq 4</math>). W przypadku braku wyników biopsji – wynik FibroTestu w trakcie skriningu <math>\leq 0,72</math> i stosunek AST to do płytek krwi <math>\leq 2</math> lub wynik elastografii wątroby (np. FibroScan) <math>&lt; 12,5\text{kPa}</math></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Zakażenie HCV innym niż GT1</li> <li>Pacjenci otrzymujący hemodializę otrzewnową</li> <li>Przeszczep organu w wywiadzie</li> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>Stężenie albuminy <math>&lt; 2,8</math> g/dL, hemoglobiny <math>&lt; 10</math> g/dL, całkowitej bilirubiny <math>\geq 3,0</math> mg/dL</li> <li>Liczba płytek krwi <math>&lt; 25000 \times 10^9/L</math></li> <li>INR <math>&gt; 2,3</math></li> <li>Marskość wątroby stopnia CTP B/C lub niewyrównana marskość w historii choroby np. wodobrzusze (odnotowane podczas badania fizykalnego), krwawienie z żyłaków lub encefalopatia wątrobowa.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Cecha populacji		Charakterystyka populacji <sup>a</sup>			
		Kohorta 1		Kohorta 2	
		3D12 / 3DR12	3D12	3DR12	3DR24
Liczba pacjentów		20	11	28	9
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN ± RBV	0	27	14 <sup>b</sup>	33 <sup>c</sup>
Wiek w latach, mediana (zakres)		60 (49–69)	58 (50–77)	59 (32–76)	56 (44–64)
Odsetek mężczyzn [%]		85	73	82	100
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		bd	36	43	33
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	65	0	100	100
	1b	35	100	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	Inny niż CC	70	73	86	56
HCV RNA mediana (zakres), [ $\log_{10}$ IU/ml]		6,6 (5,5–7,6)	5,8 (3,3–7,3)	6,2 (5,0–7,7)	6,0 (5,3–7,4)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-F1	50	27	50	0
	F2	30	9	32	0
	F3	20	9	18	0
	F4	0	55	0	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0	0	0
CKD [%]	4	30	18	14	22
	5	70	82	86	78
	hemodializy	70	73	64	78

<b>RUBY-I [203–205]</b>				
<b>Interwencja i komparator</b>				
<b>Schemat badania</b>	Kohorta 1: 3DR12 pacjenci z GT1a HCV oraz 3D12 pacjenci z GT1b HCV Kohorta 2: 3D12 pacjenci z GT1b HCV oraz 3DR12/3DR24 pacjenci z GT1a HCV			
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r w dawkach 25/150/100 mg QD DSV w dawce 250 mg BID RBV w dawce 200 mg QD			
<b>Kointerwencje</b>	bd			
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU			
<b>Metodyka</b>				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID			
<b>Randomizacja</b>	NIE			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd			
<b>Zaślepienie</b>	Brak			
<b>Utrata z badania</b>	1/20 (5%), opis prawidłowy, przyczyna: zgon	0	0	1/9 (11%), opis prawidłowy. Przyczyna: AE
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd			
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd			
<b>Metoda analizy wyników</b>	mlTT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę leku)			
<b>Ocena wiarygodności</b>	NICE: 6/8			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)			
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie			

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) Spośród 4 pacjentów uprzednio leczonych 3 miało brak odpowiedzi na terapię, a u 1 nie sprecyzowano powodu niepowodzenia wcześniejszej terapii

c) Spośród 3 pacjentów uprzednio leczonych 1 miał brak odpowiedzi na terapię, 1 nawrót choroby, a 1 nie sprecyzowano powodu niepowodzenia wcześniejszej terapii

## Toyoda 2016 [197, 206]

Wieloośrodkowe, otwartej próby badanie 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (DA24) u pacjentów z GT1 HCV i hemodializowanych ze względu na końcowe stadium choroby nerek (ESRD).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Potwierdzone, przewlekłe WZW-C (GT1b HCV) 2. Pacjenci hemodializowani (w przypadku ramienia kontrolnego: pacjenci z prawidłową funkcją nerek)	1. Pacjenci zakażeni HCV o innym genotypie niż GT1b 2. Marskość wątroby stopnia CTP B/C
Oceniane punkty końcowe	

I-rzędowy PK: bd

Pozostałe PK: redukcja stężenia HCV RNA 1. dnia po rozpoczęciu terapii, odpowiedź na koniec leczenia (ETR), SVR12, zmiana stężenia ALT w podgrupie pacjentów hemodializowanych, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		DA24 (pacjenci hemodializowani)	DA24 (pacjenci bez choroby nerek)
Liczba pacjentów		28	56
Wcześniejsze leczenie [%]	ogółem	bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)		65,5 (9,5)	65,9 (11,6)
Odsetek mężczyzn [%]		57	52
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		bd	bd
Odsetek pacjentów z genotypem	1b	100	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b <sup>a</sup>	TT/TG	82	75
	GG	18	25
HCV RNA średnia (SD), [log <sub>10</sub> IU/ml]		5,89 (0,91)	6,01 (0,60)
Marskość wątroby [%]		39	39
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		bd	bd
CKD [%]	4	0	0
	5	100	0
	hemodializy	100	0

Interwencja i komparator	
Schemat badania	DA24 stosowane u pacjentów hemodializowanych z powodu ESRD oraz u pacjentów bez choroby nerek
Interwencje	DCV w dawce 60 mg QD i ASV w dawce 100 mg BID
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI / 12 tyg. FU

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIC
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	brak
Utrata z badania	bd <sup>b</sup>

<b>Toyoda 2016 [197, 206]</b>	
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) Polimorfizm rs8099917

b) W badaniu znajduje się informacja, że 1 pacjent w grupie ESRD i 3 pacjentów w grupie z prawidłową funkcją nerek przerwało terapię– jednakże wszyscy wymienieni pacjenci kontynuowali udział w badaniu i osiągnęli SVR12

## Charlton 2015 [227]

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwartej próby badanie 2 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (SR24) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1-6 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (GT1-6 HCV);</li> <li>3. HCV RNA <math>&gt; 1000</math> IU/mL</li> <li>4. Przeszczep wątroby lub wątroby i nerki (przeszczep wątroby od 6 mies. do 150 mies. przed skriningiem)</li> <li>5. Brak odrzucenia narządu udokumentowany za pomocą biopsji wątroby, wykonanej 12 miesięcy przed 1 dawką leczenia w badaniu</li> <li>6. Uzyskany wynik w skali Childa-Pugha <math>\leq 7</math> oraz w skali MELD <math>\leq 17</math></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niewyrównana marskość wątroby</li> <li>2. Przeszczep płuc lub serca</li> <li>3. Stosowanie kortykosteroidów w dowolnej dawce równoważnej <math>&gt; 5</math> mg prednizonu/dzień</li> <li>4. Koinfekcja HIV lub HBV</li> <li>5. Kreatynina w osoczu <math>&gt; 2,5</math> x ULN</li> <li>6. Białe krwinki <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math></li> <li>7. Bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1000</math> komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>8. Stężenie hemoglobiny <math>&lt; 10</math> g/dl</li> <li>9. Liczba płytek krwi <math>&lt; 25000/mm^3</math></li> <li>10. Bilirubina <math>\geq 4</math> x ULN</li> <li>11. ALT, AST lub ALP <math>\geq 10</math> x ULN</li> <li>12. Stosowanie przeciwciał maskujących lub leczenia mającego na celu eliminację limfocytów T, systemowych leków przeciwnowotworowych, cyklosporyny w dawce <math>&gt; 300</math> mg/dzień, sirolimusu lub ewerolimusu.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: występowanie polimorfizmów/substytucji NS5A i NS5B, parametry farmakokinetyczne, bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SR24	
<b>Liczba pacjentów</b>	40	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFN/IFN	8
	PegIFN + RBV	60
	PI + PegIFN + RBV	23
	Inne schematy + PegIFN + RBV	3
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	59 (49-75)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	78	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	85	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	1a	55
	1b	28
	2	0
	3	15
	4	3
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	CC	33
	CT	40
	TT	28
<b>HCV RNA mediana (zakres), [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>	6,74 (4,49-7,59)	
<b>Marskość wątroby [%]</b>	F0	3
	F1-F2	35
	F3	23
	F4	40

<b>Charlton 2015 [227]</b>	
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Schemat badania</b>	SR24
<b>Interwencje</b>	SOF w dawce 400 mg i RBV w dawce 200–1200 mg QD; początkowa dawka RBV wynosiła 400 mg QD podzielona na 2 dawki. W przypadku pacjentów ze stężeniem hemoglobiny $\geq 12$ g/dL dawkę RBV zwiększano o 200 mg QD w tygodniu 2 i 4 oraz co każde następne 4 tygodnie aż do uzyskania docelowej dawki dostosowanej do masy ciała (1000 mg QD dla pacjentów $< 75$ kg oraz 1200 mg dla pacjentów $\geq 75$ kg). W przypadku stężenia hemoglobiny 10–12 g/dL kontynuowano stosowanie początkowej dawki RBV, natomiast przy stężeniu hemoglobiny 8–10 g/dL dawka RBV była zredukowana o 200 mg QD
<b>Kointerwencje</b>	takrolimus (70%), mykofenolan (35%), prednizon (28%), cyklosporyna (25%), azatiopryna (5%).
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	24 tyg. OI / 48 tyg. FU
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania</b>	bd <sup>b</sup>
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia; korzystano z MedDRA 17.0
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) <sup>a</sup>
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Niemcy, Francja, Nowa Zelandia, Hiszpania)
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences

a) Metoda analizy wyników dla I-rzędowego punktu końcowego

b) 2 pacjentów przerwało leczenie, ale nie przerwało udziału w badaniu

## CORAL-1 [223–226]

Wieloośrodkowe, otwarte próby badanie 2 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OBV/PTV/r ± DSV ± RBV) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerek z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 lub GT4 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Pacjenci uprzednio nieleczeni/leczeni terapią opartą na IFN ( w przypadku kohorty pierwszej kryterium było leczenie przed wykonaniem przeszczepu)</li> <li>3. Zakażenie GT1 lub GT4 HCV (HCV RNA &gt; 10000 IU/ml)</li> <li>4. Pacjenci z przeszczepem wątroby z powodu przewlekłej infekcji HCV wykonanym ≥ 12 mies. przed skriningiem (kohorta 1 i 2) lub pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub nerek (pozostałe kohorty)</li> <li>5. Brak zaawansowanego zwłóknienia wątroby (Metavir ≤ F2) udokumentowany za pomocą biopsji wątroby w czasie ≤ 6 mies. przed skriningiem</li> <li>6. Stosowanie schematów immunosupresyjnych opartych na stabilnej dawce takrolimusu lub cyklosporyny</li> <li>7. Dozwolone stosowanie glikokortykosteroidów w dawce nie większej niż 5 mg/dzień. ( w przypadku kohort 3–6 nie większej niż 10mg/dzień)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HIV lub HBV</li> <li>2. Przeszczep wielu organów lub powtórna transplantacja wątroby</li> <li>3. Stosowanie schematów immunosupresyjnych opartych na ewerolimusie lub sirolimusie w ciągu 2 mies. od skriningu</li> <li>4. Udokumentowane powikłania potransplantacyjne związane bezpośrednio z układem naczyniowym wątroby lub nerek (np. zakrzep żyły wrotnej, tętnicy wątrobowej i/lub żyły wątrobowej)</li> <li>5. Klinicznie istotne nieprawidłowości, inne niż infekcja HCV, oparte na wywiadzie medycznym, badaniu fizykalnym, parametrach życiowych i laboratoryjnych oraz ECG, które wykluczają pacjenta z badania w opinii badacza</li> <li>6. ALT &gt; 7 × (ULN)</li> <li>7. Klirens kreatyniny &lt; 55 mL/min</li> <li>8. Albumina &lt; 3.3 g/dL</li> <li>9. INR &gt; 1.5)</li> <li>10. Hemoglobina ≤ dolnej granicy normy</li> <li>11. Płytki krwi &lt; 75,000 komórek per mm<sup>3</sup></li> <li>12. ANC &lt; 1500 komórek/μL or &lt; 1200 cells/μL for patients of African descent who are black</li> <li>13. bilirubina całkowita ≥ 3.0 mg/dL</li> <li>14. Hemoglobina A1C &gt; 8%</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR24, niepowodzenie w trakcie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji<sup>a</sup>

Cecha populacji	Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 5	Kohorta 6	
	3DR24 (LT)	3DR24 (LT)	3DR24 (LT)	3D±R12 (RT)	2DR12/24 (LT)	
<b>Liczba pacjentów</b>	34	27	6	12	3	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFN + RBV	71	bd	bd	bd	
	IFN/PegIFN±RBV (po transplantacji)	bd	44	bd	bd	
	IFN/PegIFN <sup>c</sup>	bd	bd	50	17	100
<b>Lata, średnia (SD)</b>	59,6 (6,6)	58 (bd)	bd	bd	bd	
<b>Wiek</b>	<b>Odsetek pacjentów &lt; 65 r.ż. [%]</b>	bd	bd	33	75	67
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>		79	85	67	75	100
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>		85	96	100	58	33
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	85	78	67	75	0
	<b>1b</b>	15	22	33	25	0
	<b>4</b>	bd	0	0	0	100
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	<b>nie CC</b>	76	85	bd	bd	bd
<b>HCV RNA średnia (SD), [log<sub>10</sub> IU/ml]</b>		6,6 (0,5)	6,7 (0,7)	bd	bd	bd
<b>Marskość wątroby [%]</b>	<b>F0</b>	18	bd	0	bd	bd



CORAL-1 [223–226]					
<b>F0-F1</b>	56	59	0	75	100
<b>F1</b>	38	bd	0	bd	bd
<b>F2</b>	44	33	0	8	0
<b>≥ F3</b>	0	4	100	17	0
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>			0		
Interwencja i komparator					
<b>Schemat badania</b>	Kohorta 1 i 2: 3DR przez 24 tygodnie (GT1 HCV, NC, LT) Kohorta 3: 3DR przez 24 tygodnie (GT1 HCV, CC, LT) Kohorta 5: 3D ± R przez 12 tygodni (GT1 HCV, NC, RT) Kohorta 6: 2DR przez 12 lub 24 tygodnie (GT4 HCV, NC/CC, LT)				
<b>Interwencje</b>	OBV/PTV/r w dawkach 25 mg/150 mg/100 mg QD DSV w dawce 250 mg BID RBV w dawce dobranej przez badacza				
<b>Kointerwencje</b>	takrolimus (85%), cyklosporyna (15%) <sup>b</sup>	takrolimus (78%), cyklosporyna (22%)	takrolimus (83%), cyklosporyna (17%)	takrolimus (92%), cyklosporyna (8%)	takrolimus (100%), cyklosporyna (0%)
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 lub 24 tyg. OI/ 48 tyg. FU				
Metodyka					
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIC				
<b>Randomizacja</b>	NIE				
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd				
<b>Zaślepienie</b>	brak				
<b>Utrata z badania</b>	bd				
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	Brak danych w 12 i 24 tygodniu po zakończonym leczeniu oraz utratę z badania traktowano jako niepowodzenie leczenia				
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące AE zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki, natomiast dane odnośnie do SAE zbierano od momentu podpisania świadomej zgody pacjenta do końca badania				
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd				
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT (analizowano wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)				
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 6/8				
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Hiszpania)				
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie				

a) Przedstawiono wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie

b) Dodatkowo 32% pacjentów stosowało kwas mykofenolowy, a 6% prednizon

c) Nie określono czy uprzednie leczenie było po czy przed transplantacją

## Colombo 2016 [215]

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte próby badania 2 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12 i 24-tygodniowej terapii LS u pacjentów po przeszczepieniu nerki z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 lub 4 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Zakażenie GT1 lub GT4 HCV 3. HCV RNA $\geq 15$ UI/mL 4. Przeszczep nerki $\geq 6$ mies. przed rozpoczęciem badania 5. Dozwolona wyrównana marskość wątroby (definiowana jako wynik w skali Metavir $\geq 4$ lub Ishak $\geq 5$ / wynik uzyskany za pomocą FibroScan $\geq 12,5$ kPa lub FibroTest $> 0,75$ z dodatkowym stosunkiem AST do liczby płytek krwi $> 2$ .	1. BMI $< 18$ kg/m <sup>2</sup> 2. Niewyrównana marskość wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, krwawienie z żyłaków przełyku) 3. Klinicznie istotne nieprawidłowości wyników ECG 4. Koinfekcja HIV lub HBV 5. Klirens kreatyniny $< 40$ mL/min 6. Stężenie albuminy $< 30$ g/L 7. INR $> 1,5$ x ULN (za wyjątkiem pacjentów z hemofilią lub będących w stanie stabilnym podczas stosowania schematów antykoagulacyjnych wpływających na INR) 8. Stężenie hemoglobiny $< 100$ g/l 9. Liczba płytek krwi $\leq 50 \times 10^9$ kom./l 10. Stężenie bilirubiny bezpośredniej $> 1,5$ x ULN (za wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta) 11. AST, ALT, APT $> 10$ x ULN

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: występowanie polimorfizmów/substytucji NS5A i NS5B, bezpieczeństwo

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LS12	LS24	
<b>Liczba pacjentów</b>	57	57	
ogółem	30	32	
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	PegIFN + RBV	9	
	PegIFN	7	
	IFN	12	
	IFN + RBV	2	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	53 (31–72)	53 (25–75)	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	58	58	
<b>Odsetek pacjentów rasy białej [%]</b>	95	93	
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1 (podtyp nieznany)</b>	4	0
	<b>1a</b>	12	18
	<b>1b</b>	74	75
	<b>4</b>	11	7
	<b>CC</b>	25	32
<b>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</b>	<b>CT</b>	60	60
	<b>TT</b>	16	9
	<b>HCV RNA mediana (zakres), [<math>\log_{10}</math> IU/ml]</b>	6,4 (4,5-7,6)	6,2 (4,7-7,0)
<b>Marskość wątroby [%]</b>	<b>F0, F0–F1, F1</b>	39	33
	<b>F1-F2, F2</b>	39	31
	<b>F3, F3–F4, F4</b>	22	35
<b>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</b>	0	0	

<b>Colombo 2016 [215]</b>		
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>	LS12 vs LS24; układ równoległy, schemat 1:1	
<b>Interwencje</b>	LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg QD	
<b>Kointerwencje</b>	kortykosteroidy (68%), takrolimus (42%), mykofenolan (67%), cyklosporyna (40%), azatiopryna (11%)	kortykosteroidy (74%), takrolimus (53%), mykofenolan (54%), cyklosporyna (37%), azatiopryna (14%)
<b>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu</b>	12 lub 24 tyg. OI/ 24 tyg. FU	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa), ze stratyfikacją ze względu na genotyp, wcześniejsze leczenie i występowanie marskości wątroby	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe (IWRS)	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania</b>	1/57 (2%), opis prawidłowy, przyczyna: AE	0
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	Brakujące wyniki stężenia HCV RNA w 12. tygodniu po zakończonym leczeniu u pacjentów, u których stężenie HCV RNA było <LLOQ w punktach czasowych przed i po 12. tygodniu od zakończenia terapii, były uznawane jako osiągnięcie SVR12.	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane dotyczące AE zbierano od 1 dnia stosowania interwencji do 30 dni po zakończonej terapii; dane dotyczące AE i SAE związanych z procedurami zawartymi w protokole badania zbierano od początku skriningu do ostatniego dnia okresu obserwacji (24 tydzień od zakończenia terapii) lub do 30 dni od podania ostatniej dawki; korzystano z MedDRA 19.0	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie testowano żadnej hipotezy	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analizowani byli wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię LS (mITT)	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy, Francja, Austria, Niemcy)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	

## Ajlán 2016 [228]

Jednośrodkowe, jednoramienna, badanie otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (SPR12 oraz SR24) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Nawracające GT4 HCV; 3. Pozytywny wyn k HCV RNA oraz obecność przewlekłej infekcji HCV potwierdzonej za pomocą biopsji wątroby 1 rok przed rozpoczęciem terapii 4. Pacjenci uprzednio leczeni	1. Koinfekcja HIV 2. Przeciwwskazania do stosowania SOF lub RBV 3. GFR $< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: Bezpieczeństwo i tolerancja na lek (jakiegokolwiek AE związane z leczeniem oraz epizody ostrego lub przewlekłego odrzucenia narządu podczas FU)

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji <sup>a</sup>	SPR12/SR24	
Liczba pacjentów	36	
Wcześniejsze leczenie [%]	SPR12	78
	SR24	22
Wiek w latach, średnia (SD)	56,3 (9,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	67	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b		bd
HCV RNA średnia (SD), [IU/ml]		8011643 (20301887,4)
Marskość wątroby [%]	F0	6
	F1	8
	F2	36
	F3	25
	F4	3
	Nieznane	22 <sup>b</sup>
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0

## Interwencja i komparator

Schemat badania	SPR12, SPR24
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce dostosowanej do masy ciała (1000 mg dla pacjentów $< 75$ kg oraz 1200 mg dla pacjentów $\geq 75$ kg) podawanej w 2 podzielonych dawkach zgodnie ze standardową praktyką lub zaleceniem hepatologa PegIFN w dawce 180 mcg podawany podskórnie raz w tygodniu
Kointerwencje	takrolimus (100%), mykofenolan mofetylu (25%)
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12/24 tyg. OI / 12 tyg. FU

## Metodyka

<b>Ajlan 2016 [228]</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	nd
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania</b>	3/36 (8%) opis nieprawidłowy (brak podanych przyczyn utraty z badania)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: bd Bezpieczeństwo: ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 5/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednoośrodkowe (Arabia Saudyjska)
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) Do analizy włączono wyłącznie 11 pacjentów przyjmujących SR24

b) W badaniu podano informacje na temat statusu marskości dla 33 pacjentów. W powyższej tabeli wzięto pod uwagę również pozostałych 3 pacjentów.

Ueda 2017 [229]		
<b>Wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kohortowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (LS12) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV w populacji japońskiej.</b>		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: $\geq 18$ lat; 2. Przewlekła infekcja GT1 HCV; 3. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy	1. Niewyrównana marskość wątroby 2. Niewydolność nerek (GFR $< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> bd <b>Pozostałe PK:</b> SVR12, RVR, ETR, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	LS12	
Liczba pacjentów	54	
Wcześniejsze leczenie [%]	Uprzednia terapia po transplantacji ogółem	70
	DAA <sup>a</sup>	31
Wiek w latach, mediana (zakres)	64 (47–77)	
Odsetek mężczyzn [%]	46	
Odsetek pacjentów rasy białej [%] <sup>b</sup>	0	
Odsetek pacjentów z genotypem	1b	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b		bd
HCV RNA mediana (zakres), [log <sub>10</sub> IU/ml]		6,5 (3,8–8,0)
Marskość wątroby [%]	F0	7
	F1	41
	F2	31
	F3	13
	F4	4
	Nieznane	4
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	LS przez 12 tygodni	
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD i LDV w dawce 90 mg QD.	
Kointerwencje	takrolimus (74%), cyklosporyna (20%), mykofenolan mofetylu (46%), prednizolon (28%)	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 12 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	nd	
Zaślepienie	bd	

<b>Ueda 2017 [229]</b>	
<b>Utrata z badania</b>	1/54 (2%) opis prawidłowy (zapalenie płuc/zgon)
<b>Metody implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Okresy monitorowania pacjentów pod kątem bezpieczeństwa nie były zestandaryzowane pomiędzy ośrodkami badawczymi i były ustalane zgodnie z uznaniem badacza
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	NICE: 6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	W ramach Programu Badawczego nad Wątrobą ( <i>Research Program on Hepatitis</i> ) Japońskiej Agencji ds. Badań Medycznych i Rozwoju.

- a) W tym uprzednia terapia TPV (2%), SMV (24%), TPV a następnie SMV (4%), SMV a następnie DCV/ASV (2%)  
b) Badanie przeprowadzone w populacji japońskiej

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

#### A.3.1. Badania dla GLE/PIB

Tabela 55.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SR/SPR 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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
<b>CERTAIN-1</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu metody randomizacji	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT: utrata z badania 1/129 (<1%) vs 0/52 (0%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Badanie opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
<b>CERTAIN-2</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu metody randomizacji	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT: utrata z badania 2/90 (2%) vs 1/46 (2%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Badanie opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
<b>ENDURAN CE-1</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu metody randomizacji	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 1/351 (<1%) vs 1/352 (<1%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Badanie opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego



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				
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>SURVEYOR -2 (cz.2)</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja metodą komputerową; stratyfikacja ze względu na historię wcześniejszego leczenia przeciw HCV (TN/TE)	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 0/28 (0%) vs 0/27 (0%), opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	brak
	<b>Ryzyko</b>	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
<b>SURVEYOR -2 (cz.3)</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu metody randomizacji	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 0/22 (0%) vs 0/22 (0%), opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Badanie opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego

### A.3.2. Badania dla technologii alternatywnych

Tabela 56.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla SR/SPR 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	W	W	N	N	N	
<b>BOSON</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 16/592 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
<b>ELECTRON</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 0/40	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie przeprowadzono formalnej kalkulacji wielkości próby
	Ryzyko	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>C-EDGE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 3/252 (1%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
<b>ATOMIC</b>	<b>Ryzyko</b>	NJ	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	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 47/332 (14%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono	
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	
<b>Ruane 2015</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 2/60 (3%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie przeprowadzono formalnej kalkulacji wielkości próby
<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>Doss 2015</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 1/103 (1%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
<b>Lai 2016</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>

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				
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 1/31 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie podano informacji na temat kalkulacji wielkości próby
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>ASTRAL-2</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na obecność/brak marskości wątroby oraz wcześniejsze leczenie 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
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>ASTRAL-3</b>	<b>Uzasadnienie</b>	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
	<b>Ryzyko</b>	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
<b>VALENCE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	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 7/334 (2%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
<b>Isakov 2016</b>	<b>Ryzyko</b>	NJ	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	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, z zastosowaniem systemu interaktywnego	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 0	Zaprezentowanie najważniejszych wyników badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Shah 2016</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	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: 1%; opis prawidłowy	Zaprezentowanie najważniejszych wyników badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>FUSION</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, z zastosowaniem systemu interaktywnego	Centralny system (IWRS)	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny, brak wpływu na ocenę SVR	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny, brak wpływu na ocenę SVR	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny	Analiza mITT; utrata z badania <1%; opis prawidłowy	Zaprezentowanie najważniejszych wyników badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>POSITRON</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, z zastosowaniem systemu interaktywnego	Centralny system (IWRS)	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny, brak wpływu na ocenę SVR	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny, brak wpływu na ocenę SVR	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny	Badanie podwójnie zaślepienie, opis niepełny	Analiza mITT; utrata z badania 3%; opis prawidłowy	Zaprezentowanie najważniejszych wyników badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>FISSION</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, bd na temat metody wygenerowania kodu randomizacji	Centralna	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 12%; opis niejasny	Zaprezentowanie najważniejszych wyników badań	Nie stwierdzono

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

Tabela 57.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla 2D/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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>SAPPHIRE I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślepią próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na SVR12	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak wpływu braku zaślepienia na SVR12	Badanie z podwójnie ślepią 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
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>AGATE-I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 3/120 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>AGATE-II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	System interaktywny (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 2/60 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
<b>PEARL-1</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	

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				
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, utrata z badania 2/135 (1%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
<b>SAPPHIRE II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślepią próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie z podwójnie ślepią 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
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>PEARL II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	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
<b>PEARL III</b>	<b>Ryzyko</b>	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	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	<b>Uzasadnienie</b>	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
	<b>Ryzyko</b>	N	N	N	N	N	N	N	N	N
<b>PEARL IV</b>	<b>Uzasadnienie</b>	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
	<b>Ryzyko</b>	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
<b>TURQUOISE I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak	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
	<b>Ryzyko</b>	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
<b>TURQUOISE II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z zastosowaniem systemu interaktywnego. Bd na temat generowania kodu randomizacji	System interaktywny	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; niewielka utrata z badania 10/380 (3%)	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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>MALACHITE I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	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 I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>MALACHITE II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z badania w analizowanym ramieniu 2/101 (2%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

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

**Tabela 58.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR 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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>C-EDGE TE</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS.	Centralny system (IVRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (8-10%); niejasny opis utraty z ramienia GE(16)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>C-EDGE TN</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na SVR12	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia w II etapie badania, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia w II etapie badania, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (2-3%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
C-WORTHY	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie złożone obejmujące pracę z podwójnym zaślepieniem i badania otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na SVR12	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia w II etapie badania, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia w II etapie badania, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT; utrata w ramieniu B1 17%; w pozostałych ramionach 0-10%, opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	W	N	N	
Kumada 2017	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa; ze stratyfikacją (część 1 – wiek; część 2 – wiek, wcześniejsze leczenie)	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie z podwójnie ślełą próbą	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników., możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (0-3%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

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

Tabela 59.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DS 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			
ALLY-2	Ryzyko	NJ	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	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników			
<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości i GT HCV. Bd na temat metody wygenerowania kodu.	System interaktywny (IVRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; niewielka utrata z badania (DS12: 3%; DS8: 6%) opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Tabela 60.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LS 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				
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>ELECTRON</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Kod randomizacji generowano komputerowo	Brak opisu ukrycia kodu randomizacji	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>LONESTAR</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Kod randomizacji generowano komputerowo	System interaktywny (via email)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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

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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>ION-1</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>ION-2</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>ION-3</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Mizokami 2015</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Metoda permutowanych bloków wielkości 4	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 2/341 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

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

Tabela 61.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla DA 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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>HALLMARK-DUAL</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny (IVRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	Badanie było zaślepienie przez pierwsze 12 tyg.	Badanie było zaślepienie przez pierwsze 12 tyg.	Analiza mITT (skuteczność) / ITT (bezpieczeństwo); Utrata: 70/645 (11%); opis prawidłowy	Zaprezentowan o najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Kumada 2016</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, z zastosowaniem systemu interaktywnego. Brak opisu metody	System interaktywny (IVRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; Utrata: 48/252 (19%); opis prawidłowy	Zaprezentowan o najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Toyota 2017</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Badanie z podwójnie ślepą próbą. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie z podwójnie ślepą próbą	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT; utrata: 36/292 (12%); opis prawidłowy	Zaprezentowan o najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

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

Tabela 62.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla badań przeprowadzonych w populacjach specjalnych 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				
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
<b>SOLAR-1</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Kod randomizacji generowano komputerowo	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	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	Brak formalnej ka kulacji wielkości próby
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
<b>SOLAR-2</b>	<b>Uzasadnienie</b>	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; niewie ka utrata z analizowanych ramion 6/53 (11%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Brak formalnej ka kulacji wielkości próby
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>C-SURFER</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby.	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników.	Analiza mITT; niewie ka utrata z badania (4-5%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>W</b>	<b>W</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Colombo 2016</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Kod randomizacji generowano komputerowo	Centralny system (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływ braku zaślepienia na SVR12	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewie ka utrata z badania (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

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

## A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### A.4.1. Analiza skuteczności

#### A.4.1.1 Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV

Tabela 63.  
Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT1 HCV

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
<b>Viekirax / Exviera</b>							
<b>3D8 (GT1b)</b>	<b>NC</b>	GARNET	nRCT	TN	160/163 (98)	<b>160/163 (98)</b>	<b>160/163 (98)</b>
<b>3D12 (GT1b)</b>	<b>NC</b>	MALACHITE I	RCT	TN	81/83 (98)	<b>379/383 (99)</b>	<b>439/443 (99)</b>
		PEARL II	RCT	TE	91/91 (100)		
		PEARL III	RCT	TN	207/209 (99)		
	<b>CC</b>	TURQUOISE III	nRCT	TN/TE	60/60 (100)	<b>60/60 (100)</b>	
<b>3DR12 (GT1a)</b>	<b>NC</b>	MALACHITE I	RCT	TN	67/69 (97)	<b>665/692 (96)</b>	<b>665/692 (96)</b>
		MALACHITE II	RCT	TE	19/19 (100)		
		PEARL IV	RCT	TN	97/100 (97)		
		SAPPHIRE II	RCT	TE	166/173 (96)		
		SAPPHIRE I	RCT	TN	307/322 (95)		
		TURQUOISE I	nRCT	TN/TE	9/9 (100)		
<b>3DR24 (GT1a)</b>	<b>CC</b>	TURQUOISE II	RCT	TN/TE	114/121 (94)	<b>114/121 (94)</b>	<b>114/121 (94)</b>
<b>Harvoni</b>							
<b>LS8</b>	<b>NC</b>	ION-3	RCT	TN	202/215 (94)	<b>221/235 (94)</b>	<b>221/235 (94)</b>
		LONESTAR	RCT	TN	19/20 (95)		
<b>LS12</b>	<b>NC</b>	Chuang 2016	nRCT	TN	37/37 (100)	<b>651/666 (98)</b>	<b>1100/1136 (97)</b>
		Lim 2016		TN	42/42 (100)		
		ERADICATE	nRCT	TN	49/50 (98)		
		ION-1	RCT	TN	179/180 (99)		
		ION-2	RCT	TE	33/35 (94)		
		ION-3	RCT	TN	206/216 (95)		
		LONESTAR	RCT	TN	18/19 (95)		
		SYNERGY GT-1	nRCT	TN	17/17 (100)		
		Mizokami 2015	RCT	TN	70/70 (100)		
		<b>CC</b>	Chuang 2016	nRCT	TN		



Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
		Lim 2016		TN	4/4 (100)		
		ELECTRON	RCT	TE	7/10 (70)		
		ION-1	RCT	TN	32/34 (94)		
		ION-2	RCT	TE	7/8 (88)		
		SYNERGY GT 1	nRCT	TN	3/3 (100)		
		Mizokami 2015	RCT	TN	13/13 (100)		
				TN	143/150 (95)		
		ION-4 <sup>b</sup>	nRCT	TE	108/113 (96)		
	<b>NC/CC<sup>a</sup></b>	Mizokami 2015	RCT	TE	54/54 (100)	<b>378/393 (96)</b>	
		Chuang 2016		TE	32/34 (94)		
		Lim 2016		TE	41/42 (98)		
<b>LS24</b>	<b>CC</b>	ION-1	RCT	TN	31/33 (94)	<b>39/41 (95)</b>	<b>39/41 (95)</b>
		ION-2	RCT	TE	8/8 (100)		
		Mizokami 2015	RCT	TN	11/12 (92)		
<b>LSR12</b>	<b>CC</b>	ELECTRON	RCT	TE	9/9 (100)	<b>60/63 (95)</b>	<b>60/63 (95)</b>
		ION-1	RCT	TN	33/33 (100)		
		ION-2	RCT	TE	7/9 (78)		
<b>Zepatier</b>							
				TN	43/44 (98)		
		C-WORTHY	RCT	TN <sup>c</sup>	26/30 (87)		
				TE	17/19 (89)	<b>406/424 (96)</b>	
	<b>NC</b>			TN/TE <sup>d</sup>	30/31 (97)		
		Kumada 2017	RCT	TN/TE <sup>e</sup>	219/227 (96)		
				TN/TE <sup>f</sup>	71/73 (97)		
<b>GE12</b>	<b>CC</b>	C-WORTHY	RCT	TN	28/29 (97)	<b>75/78 (96)</b>	<b>1147/1197 (96)</b>
				TE	13/14 (93)		
		Kumada 2017	RCT	TN/TE	34/35 (97)		
		C-EDGE coinfection	nRCT	TN	181/188 (96) <sup>g</sup>		
	<b>NC/CC<sup>a</sup></b>	C-EDGE H2H	RCT	TN/TE	122/123 (99)	<b>666/695 (96)</b>	
		C-EDGE TE	RCT	TE	90/96 (94)		
		C-EDGE TN	RCT	TN	273/288 (95)		
<b>GER16</b>	<b>NC/CC</b>	C-EDGE TE	RCT	TE	94/96 (98)	<b>94/96 (98)</b>	<b>94/96 (98)</b>
<b>Daklinza</b>							
<b>DA24</b>	<b>NC</b>	HALLMARK-DUAL	RCT	TN	153/171 (89)	<b>779/909 (86)</b>	<b>1173/1351 (87)</b>
				TE	113/142 (80)		

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
				TN/TE <sup>h</sup>	104/124 (84)		
		Kumada 2016	RCT	TN	91/104 (88)		
		Toyota 2017	RCT	TN	52/61 (85)		
		Wei 2016	nRCT	TN/TE	98/107 (92)		
		Kumada 2014	nRCT	TN/TE	108/124 (87) <sup>i</sup>		
				TE	60/76 (79) <sup>i</sup>		
		HALLMARK-DUAL	RCT	TN	29/32 (91)		
				TE	55/63 (87)		
				TN/TE <sup>h</sup>	88/111 (79)		
	CC	Kumada 2016	RCT	TN	6/6 (100)	258/300 (86)	
		Toyota 2017	RCT	TN	13/14 (93)		
		Wei 2016	nRCT	TN/TE	47/52 (90)		
		Kumada 2014	nRCT	TN/TE	10/11 (91) <sup>j</sup>		
				TE	10/11 (91) <sup>j</sup>		
		Kawakami 2016	nRCT	bd	52/54 (96)		
	NC/CC <sup>a</sup>	Kumada 2016	RCT	TN	9/9 (100) <sup>j</sup>	136/142 (96)	
				TE	21/22 (95)		
		Toyoda 2016	nRCT	bd	53/56 (95)		
		Kumada 2014	nRCT	TN/TE	1/1 (100) <sup>k</sup>		

a) Dotyczy przypadków, w których raportowanie wyników dla podgrup marskość/bez marskości nie było możliwe

b) Do badania ION-4 włączono także 8 pacjentów z GT4 (2% wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu)

c) Ramię pacjentów z koinfekcją HIV

d) Ramię z cz. 1

e) Ramię z cz. 2 – pacjenci leczeni natychmiastowo (*immediate-treatment group*)

f) Ramię z cz. 2 – pacjenci leczeni z opóźnieniem (*deferred-treatment group*)

g) W publikacji głównej najprawdopodobniej pojawił się błąd (suma pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 w poszczególnych GT nie zgadza się z wynikiem ogólnym). Na podstawie doniesienia konferencyjnego Rockstroh 2015 [260] przyjęto, że 181/188 pacjentów z GT osiągnęło SVR12.

h) Ramię pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii IFN

i) Wyniki w postaci SVR24, brak danych na temat SVR12 w tak zdefiniowanych podgrupach

j) Dotyczy pacjentów, u których brakowało danych nt. marskości

k) Pacjent nieuwzględniony przy wynikach w podgrupie NC ani CC, dla których podano wynik w postaci SVR24, prawdopodobnie uzyskał on SVR12, lecz nie uzyskał SVR24.

#### A.4.1.2 Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

Tabela 64.

Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT2 HCV

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
				TN <sup>a</sup>	39/39 (100)		
SR12	NC	Ahn/Kao 2016	nRCT	TN <sup>b</sup>	95/99 (96)	735/770 (95)	839/884 (95)
				TE <sup>a</sup>	35/35 (100)		
				TE <sup>b</sup>	17/17 (100)		

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
		FUSION/POSITRON	RCT	TN/TE	85/92 (92)		
				TE	25/26 (96)		
		Omata 2014	nRCT	TE	52/54 (96)		
				TN	80/82 (98)		
		PHOTON-1	nRCT	TN	22/25 (88)		
		VALENCE	RCT	TN	29/30 (97)		
				TE	30/32 (94)		
		PHOTON-2	nRCT	TN	16/18 (89)		
		FISSION	RCT	TN	58/59 (98)		
		ELECTRON	RCT	TN	4/4 (100)		
		CERTAIN-2	RCT	TN/TE	43/46 (94)		
		ASTRAL-2	RCT	TN	92/96 (96)		
				TE	13/16 (81)		
		Ahn/Kao 2016	nRCT	TN <sup>a</sup>	4/4 (100)		
				TN <sup>b</sup>	6/6 (100)		
				TE <sup>a</sup>	9/9 (100)		
				TE <sup>b</sup>	7/7 (100)		
		FUSION/POSITRON	RCT	TN/TE	16/17 (94)		
				TE	6/10 (60)		
		Omata 2014	nRCT	TE	8/9 (89)		
	<b>CC</b>			TN	8/8 (100)	<b>103/113 (91)</b>	
		PHOTON-1	nRCT	TN	1/1 (100)		
		VALENCE	RCT	TN	2/2 (100)		
				TE	7/9 (78)		
		PHOTON-2	nRCT	TN	1/1 (100)		
		FISSION	RCT	TN	10/11 (91)		
		ASTRAL-2	RCT	TN	14/15 (93)		
				TE	4/4 (100)		
	<b>CC/NC<sup>c</sup></b>	ASTRAL-2	RCT	TN/TE	1/1 (100) <sup>d</sup>	<b>1/1 (100)</b>	
	<b>NC</b>	FUSION/POSITRON	RCT	TE	23/23 (100)	<b>23/23 (100)</b>	
<b>SR16</b>	<b>CC</b>	FUSION/POSITRON	RCT	TE	7/9 (78)	<b>20/24 (83)</b>	<b>43/47 (91)</b>
		BOSON	RCT	TE	13/15 (87)		
	<b>NC</b>	PHOTON-1	nRCT	TE	18/20 (90)	21/24 (88)	
<b>SR24</b>		PHOTON-2	nRCT	TE	3/4 (75)		<b>44/47 (94)</b>
	<b>CC</b>	BOSON	RCT	TE	17/17 (100)	23/23 (100)	

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
		PHOTON-1	nRCT	TE	4/4 (100)		
		PHOTON-2	nRCT	TE	2/2 (100)		

a) Ramię pochodzi z publikacji Kao 2016

b) Ramię pochodzi z publikacji Ahn 2016

c) Dotyczy przypadków, w których raportowanie wyników dla podgrup marskość/bez marskości nie było możliwe.

d) Pacjent nieuwzględniony w analizie w podgrupach.

#### A.4.1.3 Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV

Tabela 65.

Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	SVR12 [n/N(%)]				
				Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem		
DS12	NC	TN	ALLY-2	RCT	6/6 (100)	79/81 (98)	79/81 (98)	
			ALLY-3	nRCT	73/75 (97)			
	NC	TN		Isakov 2016	RCT	25/26 (96)	389/423 (92)	575/643 (89)
				Shah 2016	RCT	22/23 (96)		
				BOSON	RCT	65/72 (90)		
				VALENCE	RCT	87/92 (95)		
				PHOTON-2	nRCT	49/54 (91)		
				ASTRAL-3	RCT	141/156 (90)		
		TE		PHOTON-1	nRCT	11/11 (100)	186/220 (85)	
				BOSON	RCT	44/54 (81)		
				VALENCE	RCT	85/98 (87)		
				PHOTON-2	nRCT	24/26 (92)		
	SR24	TN		ASTRAL-3	RCT	22/31 (71)	75/95 (79)	175/243 (72)
				ASTRAL-3	RCT	33/45 (73)		
			BOSON	RCT	18/22 (82)			
			Isakov 2016	RCT	3/5 (60)			
			Shah 2016	RCT	6/7 (86)			
			VALENCE	RCT	12/13 (92)			
CC			PHOTON-2	nRCT	3/3 (100)	100/148 (68)		
			ASTRAL-3	RCT	22/38 (58)			
			BOSON	RCT	26/34 (76)			
		TE	PHOTON-1	nRCT	5/6 (83)			
			PHOTON-2	nRCT	18/23 (78)			
			VALENCE	RCT	29/47 (62)			
	NC/CC <sup>a</sup>	TN/TE	ASTRAL-3	RCT	3/5 (60) <sup>b</sup>	3/5 (60)	3/5 (60)	

Schemat	Podgrupa	Akronim	Metodyka	SVR12 [n/N(%)]			
				Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem	
SPR12	NC	BOSON	RCT	68/71 (96)	77/80 (96)	136/144 (94)	
		ELECTRON	RCT	7/7 (100)			
		Rodriguez-Torres 2015	nRCT	2/2 (100)			
	TE	BOSON	RCT	49/52 (94)	59/64 (92)		
		LONESTAR-2	nRCT	10/12 (83)			
	CC	TN	BOSON	RCT	21/23 (91)	21/23 (91)	61/70 (87)
		TE	LONESTAR-2	nRCT	10/12 (83)		
			BOSON	RCT	30/35 (86)	40/47 (85)	

a) Dotyczy przypadków, w których raportowanie wyników dla podgrup marskość/bez marskości nie było możliwe  
b) Pacjenci, dla których nie raportowano danych o marskości.

#### A.4.1.4 Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV

Tabela 66.  
Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT4 HCV

Schemat	Podgrupa	Akronim badania	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
2DR12	NC	AGATE II	RCT	TN/TE	94/99 (95)	185/190 (97)	272/281 (97)
		PEARL I	RCT	TN/TE	91/91 (100)		
	CC	AGATE I	RCT	TN/TE	57/59 (97)	87/91 (96)	
		AGATE II	RCT	TN/TE	30/32 (94)		
GE12	NC/CC <sup>a</sup>	C-EDGE coinfection	nRCT	TN	27/28 (96)	58/61 (95)	58/61 (95)
		C-EDGE H2H	RCT	TN/TE	6/6 (100)		
		C-EDGE TE	RCT	TE	7/9 (78)		
		C-EDGE TN	RCT	TN	18/18 (100)		
GER16	NC/CC <sup>a</sup>	C-EDGE TE	RCT	TE	8/8 (100)	8/8 (100)	8/8 (100)
SR24	NC	PHOTON-2	nRCT	TN	19/23 (83)	78/87 (90)	99/111 (89)
		Doss 2015	RCT	TN	19/21 (90)		
		Doss 2015	RCT	TE	20/21 (95)		
		Ruane 2015	RCT	TN/TE	20/22 (91)		
	CC	PHOTON-2	nRCT	TN	7/8 (88)	21/24 (88)	
		Doss 2015	RCT	TN	3/3 (100)		
		Doss 2015	RCT	TE	4/6 (67)		
		Ruane 2015	RCT	TN/TE	7/7 (100)		
SPR12	NC	Rodriguez-Torres 2015	nRCT	TN	1/1 (100)	1/1 (100)	31/34 (91)

Schemat	Podgrupa	Akronim badania	Metodyka	Historia leczenia	SVR12 [n/N(%)]		
					Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
	NC/CC <sup>a</sup>	C-EDGE H2H	RCT	TN/TE	3/5 (60)	30/33 (91)	
		NEUTRINO	nRCT	TN	27/28 (96)		
<b>SPR24</b>	<b>NC</b>	ATOMIC	RCT	TN	9/11 (82)	<b>9/11 (82)</b>	<b>9/11 (82)</b>

a) Dotyczy przypadków, w których raportowanie wyników dla podgrup marskość/bez marskości nie było możliwe

#### A.4.1.5 Populacja pacjentów zakażonych GT5/6 HCV

Tabela 67.  
Szczegółowe wyniki badań dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z GT5 HCV

Schemat	Podgrupa	Akronim badania	Metodyka	Historia leczenia	GT	SVR12 [n/N(%)]		
						Wynik jednostkowy	Wynik w podgrupie	Wynik ogółem
<b>SR24</b>	<b>NC/CC<sup>a</sup></b>	Lai 2015	RCT	TN	6	4/4 (100)	<b>4/4 (100)</b>	<b>4/4 (100)</b>
<b>SPR12</b>	<b>NC/CC<sup>a</sup></b>	NEUTRINO	nRCT	TN	5	1/1 (100)	<b>7/7 (100)</b>	<b>7/7 (100)</b>
				TN	6	6/6 (100)		
<b>SPR24</b>	<b>NC</b>	ATOMIC	RCT	TN	6	5/5 (100)	<b>5/5 (100)</b>	<b>5/5 (100)</b>

a) Dotyczy przypadków, w których raportowanie wyników dla podgrup marskość/bez marskości nie było możliwe

#### A.4.1.6 Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych

Tabela 68.  
Szczegółowe wyniki badań dla populacji pacjentów z CKD/hemodializowanych

Akronim	Metodyka	Populacja	GT	SVR12 [n/N(%)]	
				Wynik jednostkowy	Wynik zbiorczy
<b>3D12</b>					
RUBY-1	nRCT	NC;TN	1b	7/7 (100)	<b>18/18 (100)</b>
		NC/CC; TN/TE	1b	11/11 (100)	
<b>3DR12</b>					
RUBY-1	nRCT	NC; TN	1a	11/13 (85)	<b>38/41 (93)</b>
		NC; TN/TE	1a	27/28 (96)	
<b>3DR24</b>					
RUBY-1	nRCT	CC; TN/TE	1a	8/9 (89)	<b>8/9 (89)</b>
<b>DA24</b>					
Toyoda 2016	nRCT	NC/CC <sup>a</sup>	1	28/28 (100)	<b>46/46 (100)</b>
Kawakami 2016	nRCT	NC/CC <sup>a</sup>	1	18/18 (100)	
<b>GE12</b>					
C-SURFER	RCT	NC/CC; TN/TE	1	115/122 (94)	<b>212/224 (95)</b>
C-SURFER	RCT	NC/CC; TN/TE	1	97/102 (95)	

a) Brak danych na temat wcześniejszego leczenia pacjentów

## A.4.1.7 Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby

Tabela 69.

Szczegółowe wyniki badań dla populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Akronim	Metodyka	Przeszczep. narząd (N/W)	Populacja	GT	SVR12 [n/N(%)]	
					Wynik jednostkowy	Wynik zbiorczy
<b>2DR12</b>						
CORAL-1	nRCT	W	NC; TN/TE	4	2/2 (100)	<b>2/2 (100)</b>
<b>2DR24</b>						
CORAL-1	nRCT	W	CC; TN/TE	4	1/1 (100)	<b>1/1 (100)</b>
<b>3D12</b>						
CORAL-1	nRCT	N	NC; TN/TE	1	3/3 (100)	<b>3/3 (100)</b>
<b>3DR12</b>						
CORAL-1	nRCT	N	NC; TN/TE	1	6/9 (67)	<b>6/9 (67)</b>
<b>3DR24</b>						
CORAL-1	nRCT	W	NC; TN/TE	1	33/34 (97)	<b>63/65 (97)</b>
		W	CC; TN/TE	1	4/4 (100)	
		W	NC; TN/TE	1	26/27 (96)	
<b>LS12</b>						
Colombo 2016	RCT	N	NC/CC; TN/TE	1	51/51 (100)	<b>104/105 (99)</b>
Ueda 2017	nRCT	W	NC; TN/TE	1	53/54 (98)	
<b>LS24</b>						
Colombo 2016	RCT	N	NC/CC; TN/TE	1	53/53 (100)	<b>53/53 (100)</b>
<b>LSR12</b>						
SOLAR-1	RCT	W	NC; TN/TE	1	52/54 (96)	<b>149/155 (96)</b>
			CC; TN/TE	1	25/26 (96)	
SOLAR-2	RCT	W	NC; TN/TE	1	42/45 (93)	
			CC; TN/TE	1	30/30 (100)	
<b>SR24</b>						
Charlton 2015	nRCT	W	NC/CC; TN/TE	3	6/6 (100)	<b>12/18 (67)</b>
				4	0/1 (0)	
Ajlan 2016	nRCT	W	NC/CC; TE	4	6/11 (55)	

## A.4.2. Analiza bezpieczeństwa

### A.4.2.1 Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii (GLE/PIB)

Tabela 70.  
Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP8

Punkt końcowy	Badanie			Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza	Genotyp HCV	jednostkowy	łącznie
AE ogółem	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	23/34 (68)	497/824 (60)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	33/54 (61)	
			3	22/29 (76)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	216/351 (62)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	86/137 (63)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	74/129 (57)	
CERTAIN 2	RCT / III	2	43/90 (48)		
AE prowadzące do przerwania terapii	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	1/34 (3)	2/824 (<1)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
			3	0/29 (0)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	0/351 (0)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	0/137 (0)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	
CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)		
AE związane z leczeniem	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	30/129 (23)	46/219 (21)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	16/90 (18)	
SAE ogółem	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	1/34 (3)	12/824 (1)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	1/54 (2)	
			3	0/29 (0)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	5/351 (1)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	3/137 (2)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	
CERTAIN 2	RCT / III	2	2/90 (2)		
SAE związane z leczeniem	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	0/34 (0)	0/795 (0)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	0/351 (0)	



Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
Zgon	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	0/137 (0)	0/405 (0)
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	0/351 (0)	
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
Ból głowy	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	1/34 (3)	104/824 (13)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	6/54 (11)	
			3	5/29 (17)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	68/351 (19)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	12/137 (9)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	6/129 (5)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	6/90 (7)	
Zmęczenie	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	6/34 (18)	65/605 (11)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	7/54 (13)	
			3	3/29 (10)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	31/351 (9)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	18/137 (13)	
Nudności	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	15/310 (5)
			3	0/29 (0)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	12/137 (9)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	3/90 (3)	
Anemia	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	0/90 (0)
Bezsenność	SURVEYOR II	RCT / II	3	3/29 (10)	3/29 (10)
Biegunka	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	0/34 (0)	3/117 (3)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
3			3/29 (10)		
Ból jamy ustnej	SURVEYOR II	RCT / II	3	3/29 (10)	3/29 (10)
Ból krtani	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	0/129 (0)
Ból zęba	SURVEYOR II	RCT / II	3	3/29 (10)	3/29 (10)
Hiperurykemia	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	0/90 (0)

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
Kaszel	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/129 (1)	1/129 (1)
Migotanie przedsionków	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	0/129 (0)
Nadciśnienie	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	4/129 (3)	4/129 (3)
Niewyrównana marskość wątroby	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	0/219 (0)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	
Świąd	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	8/129 (6)	11/219 (5)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	3/90 (3)	
Świąd uogólniony	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	0/129 (0)
Uczucie dyskomfortu w głowie	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	0/129 (0)
Wysypka	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	3/129 (2)	3/129 (2)
Zapalenie jamy ustnej	CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)	1/90 (1)
Zapalenie nosogardzieli	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	12/137 (9)	41/356 (12)
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	20/129 (16)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	9/90 (10)	
Zapalenie pęcherza	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/129 (1)	1/129 (1)
Złe samopoczucie	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	3/129 (2)	8/219 (4)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	5/90 (6)	
<b>SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
Arteropatia obliteracyjna	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/137 (1)	1/137 (1)
Choroba Castlemana	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	0/90 (0)
Gruźlakorak	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	1/34 (3)	1/34 (3)
Kamica moczowa	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/137 (1)	1/137 (1)
Krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/137 (1)	1/137 (1)
Niestabilna dusznica bolesna	CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)	1/90 (1)
Spontaniczna odma płucna	CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)	1/90 (1)
Zapalenie płuc	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	0/90 (0)
Zapalenie tkanki łącznej	SURVEYOR II	RCT / II	2	1/54 (2)	1/54 (2)
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>					

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
Bilirubina całkowita >3xULN	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	0/34 (0)	3/824 (<1)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
			3	0/29 (0)	
	ENDURANCE I	RCT / III	1a, 1b	2/351 (1)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/137 (1)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/129 (0)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	0/90 (0)	
Podwyższone stężenie bilirubiny	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	3/129 (2)	4/219 (2)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	SURVEYOR I	nRCT / II	1a, 1b	0/34 (0)	3/336 (1)
	SURVEYOR II	RCT / II	2	0/54 (0)	
			3	0/29 (0)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/129 (2)	
	CERTAIN 2	RCT / III	2	1/90 (1)	

Tabela 71.  
Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP12

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
AE ogółem	SURVEYOR II	RCT / II	3	24/28 <sup>a</sup> (86)	202/286 (71)
				32/40 (80)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	101/146 (69)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	8/16 (50)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	25/38 (66)	
2			12/18 (67)		
AE prowadzące do przerwania terapii	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	3/286 (1)
				0/40 (0)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	0/146 (0)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/16 (6)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/38 (3)	
2			1/18 (6)		

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
AE związane z leczeniem	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	7/38 (18)	14/56 (25)
			2	7/18 (39)	
SAE ogółem	SURVEYOR II	RCT / II	3	2/28 <sup>a</sup> (7)	15/286 (5)
				1/40 (3)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	11/146 (8)	
				EXPEDITION II	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/38 (0)	
				2	
SAE związane z leczeniem	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	0/286 (0)
				0/40 (0)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	0/146 (0)	
				EXPEDITION II	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/38 (0)	
				2	
Zgon	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	1/174 (1)
				EXPEDITION I	
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
Ból głowy	SURVEYOR II	RCT / II	3	5/28 <sup>a</sup> (18)	36/286 (13)
				10/40 (25)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	20/146 (14)	
				EXPEDITION II	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/38 (3)	
				2	
Zmęczenie	SURVEYOR II	RCT / II	3	3/28 <sup>a</sup> (11)	36/230 (16)
				5/40 (13)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	28/146 (19)	
Nudności	SURVEYOR II	RCT / II	3	3/28 <sup>a</sup> (11)	4/62 (6)
				EXPEDITION II	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	2	0/18 (0)	
<b>Anemia</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	2	1/18 (6)	1/18 (6)
<b>Bezsenność</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	0/28 <sup>a</sup> (0)
<b>Biegunka</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	6/28 <sup>a</sup> (21)	6/28 <sup>a</sup> (21)
<b>Ból pleców</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	0/28 <sup>a</sup> (0)
<b>Ból krtani</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	2/38 (5)
<b>Drażliwość</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	0/28 <sup>a</sup> (0)
<b>Hiperurykemia</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	2	0/18 (0)	0/18 (0)
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	4/28 <sup>a</sup> (14)	4/28 <sup>a</sup> (14)
<b>Kaszel</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	2/66 (3)
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	
<b>Migotanie przedsionków</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	2/38 (5)
<b>Nadciśnienie</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/38 (3)	1/38 (3)
<b>Niewyrównana marskość wątroby</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/38 (0)	0/56 (0)
			2	0/18 (0)	
<b>Rak wątrobowokomórkowy</b>	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	2/146 (1)	2/146 (1)
<b>Świąd</b>	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	14/146 (10)	20/202 (10)
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	
			2	4/18 (22)	
<b>Świąd uogólniony</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	2/38 (5)
<b>Skurcze mięśni</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	0/28 (0)
<b>Uczucie dyskomfortu w głowie</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	2/38 (5)
<b>Wysypka</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	2/38 (5)	2/38 (5)
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	2	0/18 (0)	0/18 (0)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	0/16 (0)	5/72 (7)
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	3/38 (8)	
			2	2/18 (11)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
Zapalenie pęcherza	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/38 (0)	0/38 (0)
Zawroty głowy	SURVEYOR II	RCT / II	3	2/28 <sup>a</sup> (7)	2/28 <sup>a</sup> (7)
Złe samopoczucie	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	4/38 (11)	5/56 (9)
			2	1/18 (6)	
<b>SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>					
Krwotok	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/16 (6)	1/16 (6)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	1/16 (6)	1/16 (6)
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>					
Bilirubina całkowita >3xULN	SURVEYOR II	RCT / II	3	1/28 <sup>a</sup> (4)	2/286 (1)
				0/40 (0)	
	EXPEDITION I	nRCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	0/146 (0)	
	EXPEDITION II	nRCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4, 6	0/16 (0)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	0/38 (0)	
2			1/18 (6)		
Podwyższone stężenie bilirubiny	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/38 (3)	3/56 (5)
			2	2/18 (11)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/28 <sup>a</sup> (0)	3/84 (4)
			2	2/18 (11)	
	CERTAIN 1	nRCT, RCT / III	1	1/38 (3)	

a) 4 pacjentów uprzednio leczonych przyjmowało terapię GP16

b) Zgon uznany za niezwiązany z leczeniem; pacjent z hemofilią zmarł po zakończeniu terapii GP12 z powodu krwotoku mózgowego

Tabela 72.  
Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla GP16

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Populacja		Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		NC	CC	łączy
AE ogółem	SURVEYOR II	RCT / II	3	17/22 (77)	34/47 (72)	51/69 (74)
AE prowadzące do przerwania terapii	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/22 (0)	0/47 (0)	0/69 (0)
SAE ogółem	SURVEYOR II	RCT / II	3	1/22 (5)	3/47 (7)	4/69 (6)
SAE związane z leczeniem	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/22 (0)	0/47 (0)	0/69 (0)
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>						
Ból głowy	SURVEYOR II	RCT / II	3	4/22 (18)	6/47 (13)	10/69 (14)
Zmęczenie	SURVEYOR II	RCT / II	3	4/22 (18)	16/47 (34)	20/69 (29)

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Populacja		Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		NC	CC	
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>						
<b>Bilirubina całkowita &gt;3xULN</b>	SURVEYOR II	RCT / II	3	0/22 (0)	1/47 (2)	1/69 (1)

Tabela 73.  
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla GLE/PIB w populacji pacjentów z CKD

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Marskość wątroby	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie
<b>AE ogółem</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	74/104 (71)	74/104 (71)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	4/104 (4)	4/104 (4)
<b>SAE ogółem</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	25/104 (24)	25/104 (24)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC	0/84 (0)	0/104 (0)
				CC	0/20 (0)	
<b>Zgon</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	1/104 (1)	1/104 (1)
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>						
<b>Zmęczenie</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	15/104 (14)	15/104 (14)
<b>Nudności</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	12/104 (12)	12/104 (12)
<b>Świąd</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	21/104 (20)	21/104 (20)
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>						
<b>Bilirubina całkowita &gt;3xULN</b>	EXPEDITION 4	nRCT / III	1-6	NC/CC	1/104 (1)	1/104 (1)

Tabela 74.  
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla GLE/PIB w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Marskość wątroby	Przeszczepiony narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza				
<b>AE ogółem</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	85/100 (85)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	1/100 (1) <sup>a</sup>
<b>SAE ogółem</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	8/100 (8)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	2/100 (2)
<b>AE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>						
<b>Ból głowy</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	22/100 (22)
<b>Zmęczenie</b>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	22/100 (22)

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Marskość wątroby	Przeszczepiony narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza				
Nudności	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	12/100 (12)
Świąd	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	12/100 (12)
Biegunka	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	10/100 (10)
<b>SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia</b>						
Nieprawidłowa czynność wątroby <sup>b</sup>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	1/100 (1)
Zapalenie zatok <sup>b</sup>	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	1/100 (1)
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>						
Bilirubina całkowita >3xULN	MAGELLAN 2	nRCT / III	1-4, 6	NC	N/W	1/100 (1)

a) Niezwiązane z leczeniem

b) Związane z leczeniem

#### A.4.2.2 Profil bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Tabela 75  
Profil bezpieczeństwa schematu 2DR/3D±R

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>2DR12</b>							
AE ogółem	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	37/42 (88)		234/282 (83)
	PEARL 1				43/49 (88)		
	AGATE II	80/100 (80)					
	AGATE II	RCT / III			26/31 (84)		
	AGATE I				CC	74/91 (81)	
AE prowadzące do przerwania terapii	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	0/42 (0)		0/282 (0)
	PEARL 1				0/49 (0)		
	AGATE II	0/100 (0)					
	AGATE II	RCT / III			0/31 (0)		
	AGATE I				CC	0/91 (0)	
SAE ogółem	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	0/42 (0)		6/282 (2)
	PEARL 1				0/49 (0)		
	AGATE II	2/100 (2) <sup>a</sup>					
	AGATE II	RCT / III			0/31 (0)		
	AGATE I				CC	4/91 (4)	
SAE związane z leczeniem	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	0/42 (0)		0/122 (0)
	PEARL 1				0/49 (0)		



Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
Zgon	AGATE II	RCT / III	4	CC	0/31 (0)	0/31 (0)	1/191 (1)
	AGATE II	RCT / III		NC	1/100 (1)	1/100 (1)	
	AGATE I			CC	0/60 (0)	0/91 (0)	
	AGATE II			CC	0/31 (0)	0/91 (0)	
Ból głowy	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	14/42 (33)	69/191 (36)	92/282 (33)
	PEARL 1				14/49 (29)		
	AGATE II	RCT / III		41/100 (41)	23/91 (25)		
	AGATE II			9/31 (29)			
	AGATE I			14/60 (23)			
Zmęczenie	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	5/42 (12)	49/191 (26)	68/282 (24)
	PEARL 1				9/49 (18)		
	AGATE II	RCT / III		35/100 (35)	19/91 (21)		
	AGATE II			9/31 (29)			
	AGATE I			10/60 (17)			
Nudności	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	7/42 (17)	13/91 (14)	19/151 (13)
	PEARL 1				6/49 (12)		
	AGATE I	RCT / III		CC	6/60 (10)	6/60 (10)	
Anemia	AGATE I	RCT / III	4	CC	9/60 (15)	9/60 (15)	9/60 (15)
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	PEARL 1	RCT/nRCT / II	4	NC	2/42 (5)	10/191 (5)	18/282 (6)
	PEARL 1				1/49 (2)		
	AGATE II	RCT / III		7/100 (7)	8/91 (9)		
	AGATE II			2/31 (6)			
	AGATE I			6/60 (10)			
<b>3D8</b>							
AE ogółem	GARNET	nRCT / III	1	NC	111/166 (67)	111/166 (67)	111/166 (67)
AE prowadzące do przerwania terapii	GARNET	nRCT / III	1	NC	1/166 (1)	1/166 (1)	1/166 (1)
SAE ogółem	GARNET	nRCT / III	1	NC	2/166 (1)	2/166 (1)	2/166 (1)
SAE związane z leczeniem	GARNET	nRCT / III	1	NC	0/166 (0)	0/166 (0)	0/166 (0)
Zgon	GARNET	nRCT / III	1	NC	0/166 (0)	0/166 (0)	0/166 (0)
Ból głowy	GARNET	nRCT / III	1	NC	35/166 (21)	35/166 (21)	35/166 (21)
Zmęczenie	GARNET	nRCT / III	1	NC	28/166 (17)	28/166 (17)	28/166 (17)
Nudności	GARNET	nRCT / III	1	NC	10/166 (6)	10/166 (6)	10/166 (6)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	GARNET	nRCT / III	1	NC	0/166 (0)	0/166 (0)	0/166 (0)
<b>3D12</b>							
<b>AE ogółem</b>	PEARL II				74/95 (78)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	140/209 (67)	255/387 (66)	301/447 (67)
	MALACHITE I				41/83 (49)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	46/60 (77)	46/60 (77)	
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	PEARL II				0/95 (0)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	0/209 (0)	0/387 (0)	0/447 (0)
	MALACHITE I				0/83 (0)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	0/60 (0)	0/60 (0)	
<b>SAE ogółem</b>	PEARL II				2/95 (2)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	4/209 (2)	6/387 (2)	7/447 (2)
	MALACHITE I				0/83 (0)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	1/60 (2)	1/60 (2)	
<b>SAE związane z leczeniem</b>	MALACHITE I	RCT / III	1	NC	0/83 (0)	0/83 (0)	0/83 (0)
<b>Ból głowy</b>	PEARL II				22/95 (23)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	49/209 (23)	87/387 (22)	98/447 (22)
	MALACHITE I				16/83 (19)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	11/60 (18)	11/60 (18)	
<b>Zmęczenie</b>	PEARL II				15/95 (16)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	48/209 (23)	67/387 (17)	80/447 (18)
	MALACHITE I				4/83 (5)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	13/60 (22)	13/60 (22)	
<b>Nudności</b>	PEARL II				6/95 (6)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	9/209 (4)	22/387 (6)	26/447 (6)
	MALACHITE I				7/83 (8)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	4/60 (7)	4/60 (7)	
<b>Anemia</b>	PEARL II				0/95 (0)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	1/209 (<1)	2/387 (1)	2/447 (<1)
	MALACHITE I				1/83 (1)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	0/60 (0)	0/60 (0)	
<b>Wysypka</b>	PEARL II				1/95 (1)		
	PEARL III	RCT / III	1	NC	8/209 (4)	9/387 (2)	11/447 (2)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	MALACHITE I				0/83 (0)		
	TURQUOISE III	nRCT / III		CC	2/60 (3)	2/60 (3)	
<b>Neutropenia</b>	MALACHITE I	RCT / III	1	NC	0/83 (0)	0/83 (0)	0/83 (0)
	PEARL II				0/95 (0)		
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	PEARL III	RCT / III	1	NC	0/209 (0)	0/387 (0)	1/447 (<1)
	MALACHITE I				0/83 (0)		
	TURQUOISE III	nRCT / III			CC		
<b>3DR12</b>							
	PEARL IV				92/100 (92)		
	SAPPHIRE I				414/473 (88)		
<b>AE ogółem</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	271/297 (91)	965/1134 (85)	965/1134 (85)
	MALACHITE I				115/153 (75)		
	MALACHITE II				63/101 (62)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			10/10 (100)		
	PEARL IV				0/100 (0)		
	SAPPHIRE I				3/473 (1)		
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	3/297 (1)	7/1134 (1)	7/1134 (1)
	MALACHITE I				1/153 (1)		
	MALACHITE II				0/101 (0)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			0/10 (0)		
	PEARL IV				3/100 (3)		
	SAPPHIRE I				10/473 (2)		
<b>SAE ogółem</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	6/297 (2)	21/1134 (2)	21/1134 (2)
	MALACHITE I				1/153 (1)		
	MALACHITE II				1/101 (1)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			0/10 (0)		
	PEARL IV				3/100 (3)		
	SAPPHIRE I				10/473 (2)		
<b>SAE związane z leczeniem</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	6/297 (2)	21/1134 (2)	21/1134 (2)
	MALACHITE I				1/153 (1)		
	MALACHITE II				1/101 (1)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			0/10 (0)		
	PEARL IV				3/100 (3)		
	SAPPHIRE I				10/473 (2)		
<b>Zgon</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	0/297 (0)	0/297 (0)	0/297 (0)
	PEARL IV				25/100 (25)		
<b>Ból głowy</b>	SAPPHIRE I				156/473 (33)		
	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	108/297 (36)	361/1134 (32)	361/1134 (32)
	MALACHITE I				41/153 (27)		
	MALACHITE II				29/101 (29)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			2/10 (20)		
PEARL IV		46/100 (46)					
<b>Zmęczenie</b>	PEARL IV	RCT / III	1	NC	46/100 (46)	346/1134	346/1134

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	SAPPHIRE I				164/473 (35)	(31)	(31)
	SAPPHIRE II				99/297 (33)		
	MALACHITE I				21/153 (14)		
	MALACHITE II				12/101 (12)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			4/10 (40)		
	PEARL IV				21/100 (21)		
	SAPPHIRE I				112/473 (24)		
<b>Nudności</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	60/297 (20)	237/1134 (21)	237/1134 (21)
	MALACHITE I				32/153 (21)		
	MALACHITE II				10/101 (10)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			2/10 (20)		
	PEARL IV				6/100 (6)		
	SAPPHIRE I				25/473 (5)		
<b>Anemia</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	16/297 (5)	61/1134 (5)	61/1134 (5)
	MALACHITE I				10/153 (7)		
	MALACHITE II				3/101 (3)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			1/10 (10)		
	PEARL IV				5/100 (5)		
	SAPPHIRE I				51/473 (11)		
<b>Wysypka</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	26/297 (9)	97/1124 (9)	97/1124 (9)
	MALACHITE I				12/153 (8)		
	MALACHITE II				3/101 (3)		
	MALACHITE I	RCT / III	1	NC	0/153 (0)	1/254 (<1)	1/254 (<1)
<b>Neutropenia</b>	MALACHITE II				1/101 (1)		
	PEARL IV				4/100 (4)		
	SAPPHIRE I				27/469 (6)		
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	SAPPHIRE II	RCT / III	1	NC	15/296 (5)	54/1129 (5)	54/1129 (5)
	MALACHITE I				3/153 (2)		
	MALACHITE II				4/101 (4)		
	TURQUOISE I	nRCT / III			1/10 (10)		
<b>3DR24</b>							
<b>AE ogółem</b>	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	156/172 (91)	156/172 (91)	156/172 (91)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	4/172 (2)	4/172 (2)	4/172 (2)
<b>SAE ogółem</b>	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	8/172 (5)	8/172 (5)	8/172 (5)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
Zgon	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	0/172 (0)	0/172 (0)	0/172 (0)
Ból głowy	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	53/172 (31)	53/172 (31)	53/172 (31)
Zmęczenie	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	80/172 (47)	80/172 (47)	80/172 (47)
Nudności	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	35/172 (20)	35/172 (20)	35/172 (20)
Anemia	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	18/172 (10)	18/172 (10)	18/172 (10)
Wysypka	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	25/172 (15)	25/172 (15)	25/172 (15)
Depresja	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	12/172 (7)	12/172 (7)	12/172 (7)
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	TURQUOISE II	RCT / III	1	CC	19/172 (11)	19/172 (11)	19/172 (11)

a) W tym 1 pacjent z SAE potencjalnie związanym z leczeniem.

b) W tym 2 pacjentów z SAE potencjalnie związanymi z terapią RBV

Tabela 76  
Profil bezpieczeństwa dla schematu LS

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
<b>LS8</b>							
AE ogółem	LONESTAR	RCT / II	1	NC	9/20 (45)	154/235 (66)	154/235 (66)
	ION 3	RCT / III			145/215 (67)		
AE prowadzące do przerwania terapii	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	0/235 (0)	0/235 (0)
	ION 3	RCT / III			0/215 (0)		
SAE ogółem	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	4/235 (2)	4/235 (2)
	ION 3	RCT / III			4/215 (2)		
SAE związane z leczeniem	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	0/20 (0)	0/20 (0)
Ból głowy	LONESTAR	RCT / II	1	NC	2/20 (10)	32/235 (14)	32/235 (14)
	ION 3	RCT / III			30/215 (14)		
Zmęczenie	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	45/235 (19)	45/235 (19)
	ION 3	RCT / III			45/215 (21)		
Nudności	LONESTAR	RCT / II	1	NC	2/20 (10)	17/235 (7)	17/235 (7)
	ION 3	RCT / III			15/215 (7)		
Anemia	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	2/235 (1)	2/235 (1)
	ION 3	RCT / III			2/215 (1)		
Stężenie	LONESTAR	RCT / II	1	NC	0/20 (0)	0/235 (0)	0/235 (0)

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
hemoglobiny <10 g/dL	ION 3	RCT / III			0/215 (0)		
<b>LS12</b>							
AE ogółem	LONESTAR	RCT / III	1	NC	8/19 (42)		
	ION 3	RCT / III	1	NC	149/216 (69)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	87/130 (67)	294/415 (71)	
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	50/50 (100)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	25/41 (61)	32/51 (63)	
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	7/10 (70)		1054/1493 (71)
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	169/214 (79)		
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	73/109 (67)		
	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC/CC	257/335 (77)	728/1027 (71)	
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	46/93 (49)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	51/85 (60)		
	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC/CC	20/20 (100)		
AE związane z leczeniem	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	26/130 (20)	26/130 (20)	
				CC	11/41 (27)	11/41 (27)	
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	17/93 (18)	30/178 (17)	67/349 (19)
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	13/85 (15)		
AE prowadzące do przerwania terapii	ION 1	RCT / III	1	NC	0/180 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)		
	ION 3	RCT / III	1	NC	2/216 (1)		
	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC	0/268 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	0/130 (0)	2/967 (<1)	
	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC	0/17 (0)		
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)		
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	0/50 (0)		4/1322 (<1)
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/34 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)		
	ION 4	nRCT / III	1, 4	CC	0/67 (0)	0/177 (0)	
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	0/41 (0)		
	Synergy GT1	nRCT / II	1	CC	0/3 (0)		
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)		
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	1/93 (1)	2/178 (1)	
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	1/85 (1)		

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
SAE ogółem	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)	9/519 (2)	24/1322 (2)
	ION 3	RCT / III	1	NC	5/216 (2)		
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	1/19 (5)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	2/130 (2)		
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	1/50 (2)		
	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC	0/17 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)	1/76 (1)	
	Synergy GT1	nRCT / II	1	CC	0/3 (0)		
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	1/41 (2)		
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	1/214 (<1)	14/727 (2)	
	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC/CC	8/335 (2)		
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	3/93 (3)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	2/85 (2)		
SAE związane z leczeniem	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)	0/405 (0)	0/497 (0)
	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC	0/17 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	0/130 (0)		
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC	0/76 (0)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC	0/76 (0)		
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)	0/92 (0)	
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)		
	Synergy GT1	nRCT / II	1	CC	0/3 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	0/41 (0)		
	Lim 2016	nRCT / III	1	CC	0/17 (0)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	CC	0/9 (0)		
Zgon	ION 1	RCT / III	1	NC	0/180 (0)	0/599 (0)	1/1057 (<1)
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC	0/130 (0)		
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC	0/76 (0)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC	0/76 (0)		
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	0/50 (0)	0/123 (0)	
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/34 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)		
Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	0/41 (0)			

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
	Lim 2016	nRCT / III	1	CC	0/17 (0)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	CC	0/9 (0)		
Ból głowy	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC/CC	1/335 (<1)	1/335 (<1)	
	ION 3	RCT / III	1	NC	33/216 (15)		
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)	38/285 (13)	
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	5/50 (10)		
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	3/10 (30)	3/10 (30)	
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	53/214 (25)		
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	28/109 (26)		241/1322 (18)
	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC/CC	83/335 (25)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC/CC	12/171 (7)	200/1027 (19)	
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	7/93 (8)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	12/85 (14)		
	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC/CC	5/20 (25)		
	Zmęczenie	LONESTAR	RCT / III	1	NC	1/19 (5)	
ION 3		RCT / III	1	NC	49/216 (23)	55/285 (19)	
NIAID ERADICATE		nRCT / II	1	NC	5/50 (10)		
ELECTRON		RCT / II	1	CC	1/10 (10)	1/10 (10)	
ION 1		RCT / III	1	NC/CC	44/214 (21)		210/1151 (18)
ION 2		RCT / III	1	NC/CC	23/109 (21)		
ION 4		nRCT / III	1, 4	NC/CC	71/335 (21)	154/856 (18)	
Lim 2016		nRCT / III	1	NC/CC	6/93 (6)		
Chunag 2016		nRCT / III	1	NC/CC	8/85 (9)		
Nudności	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC/CC	2/20 (10)		
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	1/19 (5)		
	ION 3	RCT / III	1	NC	24/216 (11)	28/285 (10)	
	NIAID ERADICATE	nRCT / II	1	NC	3/50 (6)		
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)	0/10 (0)	
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	24/214 (11)		109/1229 (9)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	13/109 (12)		
	ION 4	nRCT / III	1, 4	NC/CC	33/335 (10)	81/934 (9)	
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC/CC	5/171 (3)		
Chunag 2016	nRCT / III	1	NC/CC	5/85 (6)			



Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]			
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny	
Anemia	Synergy GT1	nRCT / II	1	NC/CC	1/20 (5)			
	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)	2/502 (<1)	5/739 (1)	
	ION 3	RCT / III	1	NC	2/216 (1)			
	ION 1	RCT / III	1	NC	0/180 (0)			
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)			
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)	0/66 (0)		
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/34 (0)			
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)			
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC/CC	3/171 (2)	3/171 (2)		
	Wysypka	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)	5/235 (2)	31/759 (4)
ION 3		RCT / III	1	NC	5/216 (2)			
ELECTRON		RCT / II	1	CC	0/10 (0)	26/514 (5)		
ION 1		RCT / III	1	NC/CC	16/214 (7)			
ION 2		RCT / III	1	NC/CC	2/109 (2)			
Mizokami 2015		RCT / III	1	NC/CC	5/171 (3)			
Synergy GT1		nRCT / II	1	NC/CC	3/20 (15)			
Depresja	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	LONESTAR	RCT / III	1	NC	0/19 (0)	1/578 (<1)	6/917 (1)	
	ION 3	RCT / III	1	NC	1/216 (<1)			
	ION 1	RCT / III	1	NC	0/180 (0)			
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)	0/75 (0)		
	Chunag 2016	nRCT / III	1	NC	0/76 (0)			
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/10 (0)			
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/34 (0)	5/264 (2)		
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)			
	Chunag 2016	nRCT / III	1	CC	0/9 (0)			
	Mizokami 2015	RCT / III	1	NC/CC	4/171 (2)			
	Lim 2016	nRCT / III	1	NC/CC	1/93 (1)			
<b>LS24</b>								
AE ogółem	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	178/217 (82)	266/326 (82)	266/326 (82)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	88/109 (81)			
AE prowadzące do przerwania terapii	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)	0/87 (0)	4/326 (1)	
				CC	0/22 (0)	0/22 (0)		
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	4/217 (2)	4/217 (2)		
SAE ogółem	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	18/217 (8)	24/326 (7)	24/326 (7)	

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
Zgon	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	6/109 (6)	0/271 (0)	0/326 (0)
	ION 1	RCT / III	1	NC	0/184 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)	0/55 (0)	
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/33 (0)		
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)		
Ból głowy	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	54/217 (25)	79/326 (24)	79/326 (24)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	25/109 (23)		
Zmęczenie	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	53/217 (24)	79/326 (24)	79/326 (24)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	26/109 (24)		
Nudności	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	29/217 (13)	36/326 (11)	36/326 (11)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	7/109 (6)		
Anemia	ION 1	RCT / III	1	NC	0/184 (0)	0/184 (0)	1/326 (<1)
				CC	0/33 (0)	0/33 (0)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	1/109 (1)	1/109 (1)	
Wysypka	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	16/217 (7)	22/326 (7)	22/326 (7)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	6/109 (6)		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	ION 1	RCT / III	1	NC	0/184 (0)	0/271 (0)	0/326 (0)
	ION 2	RCT / III	1	NC	0/87 (0)		
	ION 1	RCT / III	1	CC	0/33 (0)	0/55 (0)	
	ION 2	RCT / III	1	CC	0/22 (0)		
<b>LSR12</b>							
AE ogółem	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	28/35 (80)	36/44 (82)	317/372 (85)
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	8/9 (89)		
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	185/217 (85)	281/328 (86)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	96/111 (86)		
AE związane z leczeniem	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	20/35 (57)	20/35 (57)	20/35 (57)
AE prowadzące do przerwania terapii	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	1/35 (3) <sup>a</sup>	1/44 (2)	1/372 (<1)
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/9 (0)		
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	0/217 (0)	0/328 (0)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	0/111 (0)		
SAE ogółem	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	7/217 (3)	7/328 (2)	8/363 (2)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	0/111 (0)		
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	1/35 (3)	1/35 (3)	
SAE związane z leczeniem	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	0/111 (0)	1/146 (1)	1/146 (1)
	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	1/35 (3)		

Punkt końcowy	Badanie		Populacja		Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza	GT HCV	Marskość	Jednostkowy	W podgrupie	Łączny
Zgon	Mizokami 2015	RCT / III	1	CC	1/35 (3)	1/35 (3)	1/363 (<1)
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	0/217 (0)	0/328 (0)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	0/111 (0)		
Ból głowy	ELECTRON	RCT / II	1	CC	2/9 (22)	2/9 (22)	77/337 (23)
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	49/217 (23)	75/328 (23)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	26/111 (23)		
Zmęczenie	ELECTRON	RCT / II	1	CC	1/9 (11)	1/9 (11)	125/337 (37)
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	79/217 (36)	124/328 (38)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	45/111 (41)		
Nudności	ELECTRON	RCT / II	1	CC	4/9 (44)	4/9 (44)	61/337 (18)
	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	37/217 (17)	57/328 (17)	
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	20/111 (18)		
Depresja	ELECTRON	RCT / II	1	CC	1/9 (11)	1/9 (11)	1/9 (11)
Anemia	ION 1	RCT / II	1	NC/CC	25/217 (12)	34/328 (10)	34/328 (10)
	ION 2	RCT / II	1	NC/CC	9/111 (8)		
Wysypka	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	21/217 (10)	32/328 (10)	32/337 (9)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	11/111 (10)		
	ELECTRON	RCT / II	1	CC	0/9 (0)	0/9 (0)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	ION 1	RCT / III	1	NC/CC	20/217 (9)	22/328 (7)	22/328 (7)
	ION 2	RCT / III	1	NC/CC	2/111 (2)		

a) Dotyczy pacjentów z AE prowadzących do przerwania terapii LS lub RBV

Tabela 77  
Profil bezpieczeństwa schematu DA

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łączny w podgrupach	ogółem
<b>DA24</b>							
AE ogółem	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	106/119 (89)	788/945 (83)	788/945 (83)
					18/22 (82)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	176/205 (86)		
					167/205 (81)		
					204/235 (87)		
Wei 2016	nRCT / III	1	NC/CC	117/159 (74)			
AE prowadzące do przerwania terapii	Toyota 2017	RCT / III	1	NC	5/61 (8)	14/261 (5)	41/1352 (3)
	Kumada 2014	nRCT / III	1	NC	9/200 (5)		
	Toyota 2017	RCT / III	1	CC	2/14 (14)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	Kumada 2014	nRCT / III	1	CC	2/22 (9)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	6/119 (5)		
					1/22 (5)		
					6/205 (3)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	2/205 (1)	23/1055 (2)	
					2/235 (1)		
	Toyoda 2016	nRCT / bd	1	NC/CC	3/56 (5)		
	Wei 2016	nRCT / III	1	NC/CC	2/159 (1)		
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC/CC	1/54 (2)		
	Toyota 2017	RCT / III	1	NC	4/61 (7)		
	Wei 2016	nRCT / III	1	NC	1/107 (1)	16/413 (4)	
	Kumada 2014	nRCT / III	1	NC	11/200 (6)		
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/45 (0)		
	Toyota 2017	RCT / III	1	CC	4/14 (29)		
	Kumada 2014	nRCT / III	1	CC	2/22 (9)	10/97 (10)	
<b>SAE ogółem</b>	Wei 2016	nRCT / III	1	CC	4/52 (8) <sup>p</sup>		71/1296 (5)
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	CC	0/9 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	5/119 (4)		
					1/22 (5)		
					12/205 (6)	45/786 (6)	
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	11/205 (5)		
					16/235 (7)		
	Wei 2016	nRCT / III	1	NC	0/107 (0)	0/152 (0)	
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/45 (0)		
<b>SAE związane z leczeniem</b>	Wei 2016	nRCT / III	1	CC	0/52 (0)	0/61 (0)	2/288 (1)
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	CC	0/9 (0)		
	Toyota 2017	RCT / III	1	NC/CC	2/75 (3)	2/75 (3)	
	Wei 2016	nRCT / III	1	NC	0/107 (0)		
	Kumada 2014	nRCT / III	1	NC	0/200 (0)		
					0/104 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC	0/20 (0)	0/930 (0)	1/1242 (<1)
<b>Zgon</b>	Toyota 2017	RCT / III	1	NC	0/61 (0)		
					0/172 (0)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC	0/142 (0)		
					0/124 (0)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	Wei 2016	nRCT / III	1	CC	1/52 (2)		
	Kumada 2014	nRCT / III	1	CC	0/22 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	CC	0/6 (0)	0/302 (0)	
					0/1 (0)		
	Toyota 2017	RCT / III	1	CC	0/14 (0)		
					0/33 (0)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	CC	0/63 (0)		
					0/111 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	0/9 (0) <sup>a</sup>	0/10 (0) <sup>a</sup>	
					0/1 (0) <sup>a</sup>		
	Kumada 2014	nRCT / III	1	NC	34/200 (17)	34/200 (17)	
	Kumada 2014			CC	1/22 (5)		1/22 (5)
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	17/119 (14)		
					2/22 (9)		
<b>Ból głowy</b>	Toyota 2017	RCT / III	1	NC/CC	7/75 (9)	191/915 (21)	226/1137 (20)
					50/205 (24)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	50/205 (24)		
					59/235 (25)		
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC/CC	6/54 (11)		
				NC	0/20 (0)	0/20 (0)	
				CC	0/1 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	12/119 (10)		
					43/205 (21)	157/819 (19)	157/840 (19)
<b>Zmęczenie</b>	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	45/205 (22)		
					52/235 (22)		
	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC/CC	5/54 (9)		
	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	0/1 (0) <sup>a</sup>		
					14/119 (12)	90/786 (11)	90/786 (11)
					1/22 (5)		
<b>Nudności</b>					25/205 (12)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	22/205 (11)		
					28/235 (12)		
				NC	0/104 (0)	0/124 (0)	0/141 (0)
<b>Anemia</b>	Kumada 2016	RCT / III	1	NC	0/20 (0)		
				CC	0/6 (0)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
				CC	0/1 (0)		
				NC/CC	0/9 (0) <sup>a</sup>	0/10 (0) <sup>a</sup>	
					0/1 (0) <sup>a</sup>		
Wysypka	Kumada 2016	RCT / III	1	NC/CC	8/119 (7)	30/786 (4)	30/786 (4)
					1/22 (5)		
	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	7/205 (3)		
					4/205 (2)		
					10/235 (4)		
					8/205 (4)		
Depresja	HALLMARK DUAL	RCT / III	1	NC/CC	3/205 (1)	20/645 (3)	20/645 (3)
					9/235 (4)		
Neutropenia	Kumada 2016	RCT / III	1	NC	0/20 (0)	0/20 (0)	1/141 (1)
				CC	0/1 (0)	0/1 (0)	
				NC/CC	1/119 (1)	1/120 (1)	
				NC/CC	0/1 <sup>a</sup>		
Trombocytopenia	Kumada 2016	RCT / III	1	NC	0/20 (0)	3/127 (2)	12/300 (4)
	Wei 2016	nRCT / III		NC	3/107 (3)		
	Kumada 2016	RCT / III		CC	0/1 (0)	7/53 (13)	
	Wei 2016	nRCT / III		CC	7/52 (13)		
	Kumada 2016	RCT / III		NC/CC	2/119 (2)	2/120 (2)	
					0/1 (0) <sup>a</sup>		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	Kumada 2016	RCT / III	1	NC	0/104 (0)	0/197 (0)	
				NC	0/20 (0)		0/158 (0)
	Toyoda 2016	nRCT / bd		NC	0/34 (0)		
	Kumada 2016	RCT / III		CC	0/6 (0)		0/29 (0)
					0/1 (0)		
	Toyoda 2016	nRCT / bd		1	CC		0/22 (0)
				0/9 (0) <sup>a</sup>	0/10 (0) <sup>a</sup>		
					0/1 (0) <sup>a</sup>		

a) Dotyczy pacjentów, dla których nie było możliwe określenie obecności marskości lub jej braku

b) Wartość podana w publikacji to 4,7%, aczkolwiek nie jest ona prawidłowa (4/52 ~ 8%)

**Tabela 78**  
**Profil bezpieczeństwa dla schematu DS**

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>DS12</b>							
<b>AE ogółem</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	74/101 (73)	74/101 (73)	74/101 (73)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC	0/92 (0)	0/167 (0)	0/167 (0)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	0/75 (0)		
<b>SAE ogółem</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	1/101 (1)	1/101 (1)	2/176 (1)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	1/75 (1)	1/75 (1)	
<b>Zgon</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	1/101 (1)	1/101 (1)	1/176 (1)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	0/75 (0)	0/75 (0)	
<b>Ból głowy</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	12/101 (12)	12/101 (12)	24/176 (14)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	12/75 (16)	12/75 (16)	
<b>Zmęczenie</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	19/101 (19)	19/101 (19)	31/176 (18)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	12/75 (16)	12/75 (16)	
<b>Nudność</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	14/101 (14)	14/101 (14)	21/176 (12)
	ALLY-3	nRCT / III	3	NC	7/75 (9)	7/75 (9)	
<b>Anemia</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC	0/92 (0)	0/92 (0)	0/92 (0)
<b>Wysypka</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	6/101 (6)	6/101 (6)	6/101 (6)
<b>Depresja</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC	0/92 (0)	0/92 (0)	0/92 (0)
<b>Neutropenia</b>	ALLY-2	RCT / III	1-4	NC/CC <sup>a</sup>	1/101 (1)	1/101 (1)	1/101 (1)

a) Spośród 101 pacjentów 9 miało marskość wątroby

**Tabela 79**  
**Profil bezpieczeństwa dla schematu GE**

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]			
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem	
<b>GE12</b>								
<b>AE ogółem</b>	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	38/43 (88)	446/650 (69)	861/1267 (68) <sup>c</sup>	
					15/30 (50)			
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	23/31 (74)			
					195/300 <sup>a</sup> (65)			
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	175/246 <sup>b</sup> (71)			
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	17/29 (59)			
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	28/35 (80)			83/134 (62)
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	38/70 <sup>p</sup> (54)			
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC/CC	25/33 (76)			
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	167/218 (77)			545/799 (68)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
AE związane z leczeniem	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	67/129 (52)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	286/419 <sup>a</sup> (68)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	24/43 (56)		
					9/30 (30)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	9/31 (29)	215/650 (33)	
					77/300 <sup>a</sup> (26)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	96/246 <sup>b</sup> (39)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	11/29 (38)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	13/35 (37)	42/134 (31)	423/1296 (33)
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	18/70 <sup>b</sup> (26)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC/CC	18/33 (55)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	75/218 (34)	166/485 (34)	
	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	32/129 (25)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	41/105 (39)		
AE prowadzące do przerwania terapii					0/43 (0)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	0/30 (0)		
					0/19 (0)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	0/31 (0)	5/779 (1)	
					3/227 <sup>b</sup> (1)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	2/246 <sup>b</sup> (1)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC	0/183 (0)		8/1196 (1)
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	0/29 (0)		
					0/14 (0)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	0/35 (0)	1/183 (1)	
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	1/70 <sup>b</sup> (1)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	CC	0/35 (0)		
	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	1/129 (1)	2/234 (1)	
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	1/105 (1)		
SAE ogółem	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	0/43 (0)		
					1/30 (3)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	1/31 (3)	21/650 (3)	39/1269 (3)
					12/300 <sup>a</sup> (4)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	7/246 <sup>b</sup> (3)		
C-WORTHY	RCT / II	1	CC	2/29 (7)	4/134 (3)		



Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	0/35 (0)	14/485 (3)	
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	2/70 <sup>b</sup> (3)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC/CC	1/33 (3)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	8/218 (3)		
	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	1/129 (1)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	4/105 (4)		
SAE związane z leczeniem	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	2/300 <sup>a</sup> (1)	2/879 (<1)	
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/246 <sup>b</sup> (0)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	0/43 (0)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC	0/183 (0)		
	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC	0/107		
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	0/35 (0)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/70 <sup>b</sup> (0)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	CC	0/35 (0)		
	C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	CC	0/22 (0)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/43 (0)		
Zgon	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	0/30 (0)	1/847 (<1)	
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/19 (0)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	0/31 (0)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/227 <sup>b</sup> (0) <sup>d</sup>		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC	1/246 <sup>b</sup> (<1)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC	0/183 (0)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/68 (0)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	0/29 (0)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/14 (0)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	0/35 (0)		
C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	CC	1/70 <sup>b</sup> (1)	1/220 (<1)		
C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	CC	0/35 (0)			
C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/37 (0)			
C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/37 (0)			
Ból głowy	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	15/43 (35)	31/404 (8)	161/1243 (13)
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	1/30 (3)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	3/31 (10)		
	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	12/300 <sup>a</sup> (4)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	5/29 (17)	7/64 (11)	
	Kumada 2017	RCT / II	1	CC	2/35 (6)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC/CC	6/33 (18)	123/775 (16)	
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	27/218 (12)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	22/105 (21)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	68/419 <sup>a</sup> (16)		
Zmęczenie	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	10/43 (23)	12/73 (16)	136/877 (16)
				CC	2/30 (7)		
				NC/CC	5/29 (17)	5/29 (17)	
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	29/218 (13)	119/775 (15)	
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	20/105 (19)		
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	61/419 <sup>a</sup> (15)		
Nudności	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	7/43 (16)	8/73 (11)	
				CC	1/30 (3)		
	C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	20/218 (9)	73/815 (9)	
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	9/105 (9)		
C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	36/419 <sup>a</sup> (9)			
Anemia	Kumada 2017	RCT / II	1	NC	2/300 <sup>a</sup> (1)	2/300 <sup>f</sup> (1)	4/440 (1)
				CC	2/35 (6)	2/35 (6)	
C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	0/105 (0)	0/105 (0)		
Wysypka	Kumada 2017	RCT / II		NC	9/300 <sup>a</sup> (3)	10/312 (3)	13/347 (4)
	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	1/12 (8)		
	Kumada 2017	RCT / II		CC	3/35 (9)	3/35 (9)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	C-WORTHY	RCT / II	1	NC	0/43 (0)	0/160 (0)	
				CC	0/30 (0)		
				NC/CC	0/19 (0)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/68 (0)		
	C-WORTHY	RCT / II	1	CC	0/14 (0)	0/80 (0)	
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/29 (0)		
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/37 (0)		
C-EDGE-COINFETION	nRCT / III	1, 4, 6	NC/CC	1/218 (<1)	5/663 (1)		
C-EDGE-H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	1/129 (1)			

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	C-EDGE TN	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	3/316 <sup>b</sup> (1)		
<b>GER16</b>							
<b>AE związane z leczeniem</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	81/106 (76)	81/106 (76)	81/106 (76)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	5/106 (5)	5/106 (5)	5/106 (5)
<b>SAE ogółem</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	4/106 (4)	4/106 (4)	4/106 (4)
<b>Zgon</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC	0/68 (0)	0/106 (0)	0/106 (0)
	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	CC	0/37 (0)		
<b>Ból głowy</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	20/106 (19)	20/106 (19)	20/106 (19)
<b>Zmęczenie</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	32/106 (30)	32/106 (30)	32/106 (30)
<b>Nudności</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	18/106 (17)	18/106 (17)	18/106 (17)
<b>Anemia</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	17/106 (16)	17/106 (16)	17/106 (16)
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	C-EDGE TE	RCT / III	1, 4, 6	NC/CC	22/106 (21)	22/106 (21)	22/106 (21)

a) Grupa pacjentów otrzymujących terapię ITG oraz DTG.

b) Grupa pacjentów otrzymujących terapię ITG.

c) W wyniku ogólnym uwzględniono pacjentów z badania C-EDGE TN otrzymujących terapię ITG oraz DTG.

d) 1 pacjent zmarł po okresie obserwacji dla bezpieczeństwa (11 tyg. po ostatniej dawce leku.)

**Tabela 80**  
**Profil bezpieczeństwa dla schematu SR/SPR**

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]			
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem	
<b>SR12</b>								
<b>AE ogółem</b>	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	155/176 (88)			
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	61/67 (91)			
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	100/136 (74)	530/631 (84)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	179/206 (87)			
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	35/46 (76)			
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	30/31 (97)	114/134 (85)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	31/36 (86)			
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	12/17 (71)			
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	41/50 (82)			
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	72/84 (86)	343/451 (76)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	88/129 (68)			
						987/1216 (81)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
AE związane z leczeniem	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	65/87 (75)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC/CC	17/19 (89)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	101/132 (77)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	124/176 (70)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	49/67 (73)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	150/206 (73)	403/631 (64)	
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	57/136 (42)		
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	23/46 (50)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	26/31 (84)		573/981 (58)
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	26/36 (72)	92/134 (69)	
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	33/50 (66)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	7/17 (41)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	48/129 (37)	78/216 (36)	
Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	30/87 (34)			
AE prowadzące do przerwania terapii	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	3/176 (2)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	1/67 (1)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	2/206 (1)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	0/136 (0)		
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	1/46 (2)	7/952 (1)	
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC	0/116 (0)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC	0/74 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC	0/18 (0)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC	0/113 (0)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	2/31 (6)		14/1284 (1)
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	0/36 (0)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	1/50 (2)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	0/17 (0)	3/180 (2)	
	Ahn 2016	nRCT / III	2	CC	0/13 (0)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	CC	0/13 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	CC	0/1 (0)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	CC	0/19 (0)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	1/84 (1)	4/152 (3)	
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	3/68 (4)		
	SAE ogółem	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	9/176 (5)	20/730 (3)
FUSION		RCT / III	2, 3	NC	1/67 (1)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	5/206 (2)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	2/136 (1)		
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	1/10 (10)		
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	2/46 (4)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC	0/18 (0)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC	0/71 (0)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	2/31 (6)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	4/36 (11)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	2/50 (4)	8/148 (5)	
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	0/17 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	CC	0/1 (0)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	CC	0/13 (0)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	5/129 (4)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	1/87 (1)	13/416 (3)	
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	5/68 (7)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	2/132 (2)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	1/176 (1)		
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	1/46 (2)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/67 (0)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	1/206 (<1)	4/720 (1)	
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	1/136 (1)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC	0/18 (0)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC	0/71 (0)		4/868 (<1)
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	0/31 (0)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	0/36 (0)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	0/50 (0)	0/148 (0)	
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	0/17 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	CC	0/1 (0)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	CC	0/13 (0)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	0/176 (0)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/67 (0)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	1/206 (<1)	1/906 (<1)	2/1154 (<1)
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC	0/136 (0)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC	0/116 (0)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC	0/74 (0)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC	0/18 (0)	0/180 (0)	
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC	0/113 (0)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	0/31 (0)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	0/36 (0)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	0/50 (0)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	CC	0/17 (0)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	CC	0/13 (0)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	CC	0/13 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	CC	0/1 (0)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	CC	0/19 (0)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	1/68 (2) <sup>a</sup>		
Ból głowy	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	4/10 (40)	241/1238 (19)	246/1294 (19)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	1/46 (2)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	43/207 (21)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	26/103 (25)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	64/256 (25)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	24/84 (29)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	9/68 (13)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC/CC	1/19 (5)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	23/129 (18)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	7/87 (8)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC/CC	15/153 (10)		
Zmęczenie	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	29/132 (22)	342/1085 (32)	343/1095 (31)
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	1/10 (10)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	91/207 (44)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	46/103 (45)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	92/256 (36)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	19/84 (23)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	24/68 (35)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC/CC	5/19 (26)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	9/129 (7)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	9/87 (10)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	47/132 (36)		
Nudności	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	0/10 (0)	3/56 (5)	186/1054 (18)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	3/46 (7)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	46/207 (22)	183/998 (18)	
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	22/103 (21)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	46/256 (18)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	26/84 (31)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	12/68 (18)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC/CC	3/19 (16)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	9/129 (7)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	19/132 (14)		
Anemia	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	1/10 (10)	17/56 (30)	109/972 (11)
	CERTAIN 2	RCT / III	2	NC	16/46 (35)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	27/207 (13)	92/916 (10)	
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	11/103 (11)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	20/256 (8)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC/CC	18/153 (12)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	6/68 (9)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	10/129 (8)		
Wysypka	ELECTRON	RCT / III	2, 3	NC	3/10 (30)	3/10 (30)	67/792 (8)
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	18/207 (9)	64/782 (8)	
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	7/103 (7)		
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	7/129 (5)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	9/87 (10)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	23/256 (9)		
Depresja	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	15/207 (7)	35/566 (6)	35/566 (6)
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	6/103 (6)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC/CC	14/256 (5)		
Neutropenia	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	0/206 (0)	0/206 (0)	0/256 (0)
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	0/50 (0)	0/50 (0)	
Trombocytopenia	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC	0/176 (0)	0/382 (0)	2/566 (<1)
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	0/206 (0)		
	POSITRON	RCT / III	2, 3	CC	0/31 (0)	0/81 (0)	
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	0/50 (0)	2/103 (2)	
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	2/103 (2)		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	3/10 (30)	22/216 (10)	108/1248 (9)
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	NC	19/206 (9)		
	FISSION	RCT / III	1, 2, 3	CC	4/50 (8)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	POSITRON	RCT / III	2, 3	NC/CC	15/207 (7)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	10/103 (10)		
	VALENCE	RCT / III	2, 3	NC/CC	5/84 (6)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	8/68 (12)		
	PHOTON 2	nRCT / III	2	NC/CC	1/19 (5)	82/982 (8)	
	Ahn 2016	nRCT / III	2	NC/CC	17/129 (13)		
	Kao 2016	nRCT / III	2	NC/CC	1/87 (1)		
	Omata 2014	nRCT / III	2	NC/CC	19/153 (12)		
	ASTRAL 2	RCT / III	2	NC/CC	6/132 (5)		
<b>SR16</b>							
<b>AE ogółem</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	58/66 (88)	58/66 (88)	271/294 (92)
				CC	28/32 (88)	28/32 (88)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	185/196 (94)	185/196 (94)	
<b>AE związane z leczeniem</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	52/66 (79)	52/66 (79)	75/98 (77)
				CC	23/32 (72)	23/32 (72)	
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/66 (0)	0/66 (0)	3/294 (1)
				CC	0/32 (0)	0/32 (0)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	3/196 (2)	3/196 (2)	
<b>SAE ogółem</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	1/66 (2)	1/66 (2)	11/294 (4)
				CC	2/32 (6)	2/32 (6)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	8/196 (4)	8/196 (4)	
<b>SAE związane z leczeniem</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/66 (0)	0/66 (0)	0/98 (0)
				CC	0/32 (0)	0/32 (0)	
<b>Zgon</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/66 (0)	0/190 (0)	0/294 (0)
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC	0/124 (0)		
	FUSION	RCT / III	2, 3	CC	0/32 (0)	0/104 (0)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	CC	0/72 (0)		
<b>Ból głowy</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	32/98 (33)	93/294 (32)	93/294 (32)
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	61/196 (31)		
<b>Zmęczenie</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	46/98 (47)	120/294 (41)	120/294 (41)
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	74/196 (38)		
<b>Nudności</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	20/98 (20)	52/294 (18)	52/294 (18)
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	32/196 (16)		
<b>Anemia</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	4/98 (4)	4/98 (4)	4/98 (4)
<b>Wysypka</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	12/98 (12)	36/294 (12)	36/294



Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	24/196 (12)		(12)
<b>Depresja</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	6/98 (6)	6/98 (6)	6/98 (6)
<b>Trombocytopenia</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC	0/66 (0)	0/66 (0)	0/98 (0)
				CC	0/32 (0)	0/32 (0)	
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	FUSION	RCT / III	2, 3	NC/CC	5/98 (5)	12/294 (4)	12/294 (4)
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	7/196 (4)		
<b>SR24</b>							
<b>AE ogółem</b>	Isakov 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	45/65 (69)	1063/1192 (89)	1063/1192 (89)
	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	229/250 (92)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	33/58 (57)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	188/199 (95)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	42/51 (80)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	229/255 (90)		
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC/CC	8/10 (8)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	29/29 (100)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	260/275 (95)		
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	Isakov 2016	RCT / III	1, 3	NC	0/54 (0)	0/118 (0)	23/1233 (2)
	Doss 2015	RCT / III	4	NC	0/42 (0)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC	0/22 (0) <sup>p</sup>		
	Isakov 2016	RCT / III	1, 3 <sup>p</sup>	CC	0/11 (0)		
	Doss 2015	RCT / III	4	CC	0/9 (0)	0/27 (0)	
	Ruane 2015	RCT / II	4	CC	0/7 (0) <sup>b</sup>		
	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	1/250 (<1)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	2/58 (3)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	3/199 (2)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	1/41 (2)	23/1088 (2)	
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	6/255 (2)		
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC/CC	1/10 (10)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	9/275 (3)		
	<b>SAE ogółem</b>	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC	0/9 (0)	
Lai 2016		RCT / III	1, 6	CC	0/1 (0)	0/1 (0)	
Isakov 2016		RCT / III	1, 3 <sup>p</sup>	NC/CC	1/65 (2)	58/1223 (5)	
VALENCE		RCT / III	3	NC/CC	10/250 (4)		
Shah 2016		RCT / III	1, 3	NC/CC	1/58 (2)		
BOSON		RCT / III	2, 3	NC/CC	10/199 (5)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	2/51 (4)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	1/41 (2)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	15/255 (5)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	3/29 (10)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	15/275 (5)		
SAE związane z leczeniem	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC	0/9 (0)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC	0/31 (0)	0/82 (0)	
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC	0/42 (0)		0/109 (0)
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	CC	0/1 (0)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	CC	0/10 (0)	0/27 (0)	
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	CC	0/16 (0)		
Zgon	Isakov 2016	RCT / III	1, 3 <sup>b</sup>	NC	0/54 (0)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC	0/31 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC	0/202 (0)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC	0/42 (0)	0/506 (0)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC	0/126 (0)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC	0/42 (0)		
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC	0/9 (0)		
	Isakov 2016	RCT / III	1, 3 <sup>b</sup>	CC	0/11 (0)		3/954 (<1)
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	CC	0/10 (0)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	CC	0/53 (0)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	CC	0/16 (0)	0/173 (0)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	CC	0/73 (0)		
Doss 2015	RCT / III	4	CC	0/9 (0)			
Lai 2016	RCT / III	1, 6	CC	0/1 (0)			
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	3/275 (1)	3/275 (1)	
Ból głowy	Isakov 2016	RCT / III	1, 3 <sup>b</sup>	NC/CC	10/65 (15)		
	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	74/250 (30)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	8/58 (14)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	72/199 (36)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	11/51 (22)	330/1223 (27)	330/1223 (27)
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	5/41 (12)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	42/255 (16)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	19/29 (66)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	89/275 (32)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
Zmęczenie	Isakov 2016	RCT / III	1, 3 <sup>b</sup>	NC/CC	4/65 (6)	368/1223 (30)	368/1223 (30)
	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	75/250 (30)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	2/58 (3)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	83/199 (42)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	14/51 (27)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	19/41 (46)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	51/255 (20)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	15/29 (52)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	105/275 (38)		
Nudności	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	33/250 (13)	173/1049 (16)	173/1049 (16)
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	6/41 (15)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	36/255 (14)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	6/29 (21)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	34/199 (17)		
	ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	58/275 (21)		
Anemia	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	3/41 (7)	18/160 (11)	18/160 (11)
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	4/58 (7)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	10/51 (20)		
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC/CC	1/10 (10)		
Wysypka	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	27/199 (14)	36/228 (16)	36/228 (16)
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	9/29 (31)		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	Isakov 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	1/65 (2)	88/1233 (7)	88/1233 (7)
	VALENCE	RCT / III	3	NC/CC	15/250 (6)		
	Shah 2016	RCT / III	1, 3	NC/CC	7/58 (12)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	12/199 (6)		
	Doss 2015	RCT / III	4	NC/CC	10/51 (20)		
	PHOTON 1	nRCT / III	2, 3	NC/CC	3/41 (7)		
	PHOTON 2	nRCT / III	1-4	NC/CC	25/255 (10)		
	Ruane 2015	RCT / II	4	NC/CC	4/29 (14)		
	Lai 2016	RCT / III	1, 6	NC/CC	1/10 (10)		
ASTRAL 3	RCT / III	3	NC/CC	10/275 (4)			
<b>SPR12</b>							
AE ogółem	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	16/23 (70)	275/296 (93)	683/720 (95)
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	259/273 (95)		
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	51/54 (94)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]			
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem	
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	117/126 (93)			
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	195/197 (99)	357/370 (96)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	45/47 (96)			
AE związane z leczeniem	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	253/273 (93)	253/273 (93)		
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	51/54 (94)	51/54 (94)		
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	114/126 (90)	157/173 (91)		
	LONESTAR 2	RCT / III	2, 3	NC/CC	43/47 (91)			
AE prowadzące do przerwania terapii	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	2/23 (9)		17/745 (2)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	7/273 (3) <sup>c</sup>	9/321 (3)		
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	0/25 (0)			
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	1/54 (2) <sup>c</sup>	1/54 (2)		
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	1/126 (1)			
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	2/197 (1)	7/370 (2)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	4/47 (9)			
SAE ogółem	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	0/23 (0)		25/756 (3)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	0/11 (0)	3/332 (1)		
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	0/25 (0)			
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	3/273 (1)	3/273 (1)		
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	1/54 (2)	1/54 (2)		
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	5/126 (4)			
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	12/197 (6)	21/370 (6)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	4/47 (9)			
SAE związane z leczeniem	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	0/23 (0)		5/512 (1)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	0/11 (0)	2/332 (1)		
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	0/25 (0)			
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	2/273 (1)			
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	0/54 (0)	0/54 (0)		
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	3/126 (2)			
Zgon	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	0/273 (0)			
	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	0/23 (0)		0/594 (0)	
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC	0/21 (0)			
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC	0/123 (0)			
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	0/54 (0)	0/154 (0)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	CC	0/26 (0)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	CC	0/74 (0)		
Ból głowy	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	8/11 (73)	19/36 (53)	214/607 (35)
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	11/25 (44)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	70/197 (36)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	7/47 (15)	195/571 (34)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	118/327 (36)		
	Zmęczenie	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	8/23 (35)	
ELECTRON		RCT / II	2, 3	NC	5/11 (45)		
PROTON		nRCT / II	2, 3	NC	9/25 (36)		
BOSON		RCT / III	2, 3	NC/CC	92/197 (47)		
LONESTAR 2		nRCT / II	2, 3	NC/CC	15/47 (32)	299/571 (52)	
NEUTRINO		nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	192/327 (59)		
Nudności	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	2/11 (18)	14/36 (39)	184/607 (30)
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	12/25 (48)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	50/197 (25)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	8/47 (17)	170/571 (30)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	112/327 (34)		
Anemia	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	12/23(52)	18/59 (31)	100/433 (23)
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	3/11 (27)		
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	3/25 (12)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	14/47 (30)	82/374 (22)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	68/327 (21)		
Wysypka	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	3/11 (27)	6/36 (17)	111/607 (18)
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	3/25 (12)		
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	39/197 (20)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	7/47 (15)	105/571 (18)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	59/327 (18)		
Depresja	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	31/327 (9)	31/327 (9)	31/327 (9)
Neutropenia	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	4/23 (17)	10/48 (21)	75/422 (18)
	PROTON	nRCT / II	2, 3	NC	6/25 (24)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	11/47 (23)	65/374 (17)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	54/327 (17)		

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
Trombocytopenia	Rodriguez Torres 2015	nRCT / I, II	1-4	NC	4/23 (17)	4/23 (17)	18/397 (5)
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	7/47 (15)	14/374 (4)	
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC/CC	7/327 (2)		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	ELECTRON	RCT / II	2, 3	NC	9/11 (82)	68/284 (24)	138/708 (19)
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	NC	59/273 (22)		
	NEUTRINO	nRCT / III	1, 4-6	CC	15/54 (28)	15/54 (28)	
	C-EDGE H2H	RCT / III	1, 4	NC/CC	18/126 (14)	55/370 (15)	
	BOSON	RCT / III	2, 3	NC/CC	24/197 (12)		
	LONESTAR 2	nRCT / II	2, 3	NC/CC	13/47 (28)		
<b>SPR24</b>							
AE prowadzące do przerwania terapii	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	18/125 (14)	18/125 (14)	18/125 (14)*
SAE ogółem	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	6/125 (5)	6/125 (5)	6/125 (5)
Zgon	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	0/125 (0)	0/125 (0)	0/125 (0)
Ból głowy	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	38/125 (30)	38/125 (30)	38/125 (30)
Zmęczenie	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	63/125 (50)	63/125 (50)	63/125 (50)
Nudności	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	43/125 (34)	43/125 (34)	43/125 (34)
Anemia	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	31/125 (25)	31/125 (25)	31/125 (25)
Depresja	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	17/125 (14)	17/125 (14)	17/125 (14)
Neutropenia	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	25/125 (20)	25/125 (20)	25/125 (20)
Wysypka	ATOMIC	RCT / II	1, 4-6	NC	26/125 (21)	26/125 (21)	26/125 (21)

a) Pacjent popełnił samobójstwo.

b) 1 pacjent przerwał terapię RBV, ale kontynuował leczenie SOF.

c) Dotyczy pacjentów, którzy trwale przerwali terapię z powodu AE związanych z jakimkolwiek lekiem stosowanym w badaniu.

**Tabela 81.**  
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla technologii alternatywnych w populacji pacjentów z CKD

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>3D12</b>							
AE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	6/7 (86)	6/7 (86)	12/18 (67)
				NC/CC	6/11 (55)	6/11 (55)	
AE związane z	RUBY I	nRCT / III	1	NC	2/7 (29)	2/7 (29)	2/7 (29)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>leczeniem</b>							
AE prowadzące do przerwania terapii	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/12 (0)	0/18 (0)
				NC	0/5 (0)		
				CC	0/6 (0)	0/6 (0)	
SAE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	1/7 (14)	1/7 (14)	2/18 (11)
				NC/CC	1/11 (9)	1/11 (9)	
SAE związane z leczeniem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)
Zgon	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/12 (0)	0/18 (0)
				NC	0/5 (0)		
				CC	0/6 (0)	0/6 (0)	
Ból głowy	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/7 (0)	1/18 (6)
				NC/CC	1/11 (9)	1/11 (9)	
Zmęczenie	RUBY I	nRCT / III	1	NC	2/7 (29)	2/7 (29)	3/18 (17)
				NC/CC	1/11 (9)	1/11 (9)	
Nudności	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/12 (0)	0/18 (0)
				NC	0/5 (0)		
				CC	0/6 (0)	0/6 (0)	
Anemia	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/7 (0)	0/12 (0)	0/18 (0)
				NC	0/5 (0)		
				CC	0/6 (0)	0/6 (0)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	RUBY I	nRCT / III	1	NC	2/7 (29)	2/7 (29)	5/18 (28)
				NC/CC	3/11 (27)	3/11 (27)	
<b>3DR12</b>							
AE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	13/13 (100) 27/28 (96)	40/41 (98)	40/41 (98)
AE związane z leczeniem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	8/13 (62)	8/13 (62)	8/13 (62)
AE prowadzące do przerwania terapii	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/13 (0)	1/41 (2)	1/41 (2)
					1/28 (4)		
SAE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	3/13 (23)	11/41 (27)	11/41 (27)
					8/28 (29)		
SAE związane z leczeniem	RUBY I	nRCT / III	1	NC	0/13 (0)	0/13 (0)	0/13 (0)
Zgon	RUBY I	nRCT / III	1	NC	1/13 (8)	1/41 (2)	1/41 (2)
					0/28 (0)		
Ból głowy	RUBY I	nRCT / III	1	NC	3/13 (23)	6/41 (15)	6/41 (15)

Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
					3/28 (11)		
Zmęczenie	RUBY I	nRCT / III	1	NC	5/13 (38)	14/41 (34)	14/41 (34)
					9/28 (32)		
Nudności	RUBY I	nRCT / III	1	NC	5/13 (38)	10/41 (24)	10/41 (24)
					5/28 (18)		
Anemia	RUBY I	nRCT / III	1	NC	9/13 (69)	25/41 (61)	25/41 (61)
					16/28 (57)		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	RUBY I	nRCT / III	1	NC	20/28 (71)	20/28 (71)	20/28 (71)
<b>3DR24</b>							
AE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	CC	8/9 (89)	8/9 (89)	8/9 (89)
AE prowadzące do przerwania terapii	RUBY I	nRCT / III	1	CC	1/9 (11)	1/9 (11)	1/9 (11)
SAE ogółem	RUBY I	nRCT / III	1	CC	4/9 (44)	4/9 (44)	4/9 (44)
Zgon	RUBY I	nRCT / III	1	CC	0/9 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)
Ból głowy	RUBY I	nRCT / III	1	CC	1/9 (11)	1/9 (11)	1/9 (11)
Zmęczenie	RUBY I	nRCT / III	1	CC	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)
Nudności	RUBY I	nRCT / III	1	CC	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)
Anemia	RUBY I	nRCT / III	1	CC	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	RUBY I	nRCT / III	1	CC	6/9 (67)	6/9 (67)	6/9 (67)
<b>DA24</b>							
AE prowadzące do przerwania terapii	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/15 (0)	0/15 (0)	1/46 (2)
				CC	0/3 (0)	0/3 (0)	
	Toyoda 2016	nRCT / III	1	NC/CC	1/28 (4)	1/28 (4)	
SAE ogółem	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC/CC	1/18 (6)	1/18 (6)	1/18 (6)
SAE związane z leczeniem	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/15 (0)	0/15 (0)	0/18 (0)
				CC	0/3 (0)	0/3 (0)	
Zgon	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/15 (0)	0/15 (0)	0/18 (0)
				CC	0/3 (0)	0/3 (0)	
Ból głowy	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/15 (0)	0/15 (0)	0/18 (0)
				CC	0/3 (0)	0/3 (0)	
Zmęczenie	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC/CC	1/18 (6)	1/18 (6)	1/18 (6)
Stężenie hemoglobiny	Kawakami 2016	nRCT / II	1	NC	0/15 (0)	0/32 (0)	0/46 (0)
	Toyoda 2016	nRCT / III		NC	0/17 (0)		



Punkt końcowy	Badanie		HCV GT	Populacja	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza			jednostkowy	łączy w podgrupach	ogółem
<10 g/dL	Kawakami 2016	nRCT / II		CC	0/3 (0)	0/14 (0)	
	Toyoda 2016	nRCT / III		CC	0/11 (0)		
<b>GE12</b>							
AE ogółem	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	84/111 (76) 61/102 (60)	145/213 (68)	145/213 (68)
AE związane z leczeniem	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	38/111 (34)	38/111 (34)	38/111 (34)
AE prowadzące do przerwania terapii	C-SURFER	RCT / III	1	NC	0/104 (0)	0/111 (0)	3/213 (1)
				CC	0/7 (0)		
				NC/CC	3/102 (3)		
SAE ogółem	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	16/111 (14) 13/102 (13)	29/213 (14)	29/213 (14)
SAE związane z leczeniem	C-SURFER	RCT / III	1	NC	0/104 (0)	0/111 (0)	1/213 (<1)
				CC	0/7 (0)		
				NC/CC	1/102 (1)		
Zgon	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	1/111 (1) 0/102 (0)	1/213 (<1)	1/213 (<1)
Ból głowy	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	19/111 (17) 7/102 (7)	26/213 (12)	26/213 (12)
Zmęczenie	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	11/111 (10) 9/102 (9)	20/213 (9)	20/213 (9)
Nudności	C-SURFER	RCT / III	1	NC/CC	17/111 (15) 10/102 (10)	27/213 (13)	27/213 (13)

\* - obliczenia własne

Tabela 82. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla technologii alternatywnych w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby

Punkt końcowy	Badanie		GT HCV	Marskość wątroby	Przeszczepiony narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza				jednostkowy	łączy w podgrupach	ogółem
<b>2DR12/2DR24</b>								
AE ogółem	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	2/2 (100)	2/2 (100)	3/3 (100) <sup>a</sup>
				CC		1/1 (100) <sup>a</sup>	1/1 (100) <sup>a</sup>	
AE prowadzące do przerwania terapii	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	
SAE ogółem	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	

Punkt końcowy	Badanie		GT HCV	Marskość wątroby	Przeszczone narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza				jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
Zgon	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	
Ból głowy	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	
Zmęczenie	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	
Nudności	CORAL I	nRCT / II	4	NC	W	0/2 (0)	0/2 (0)	0/3 (0) <sup>a</sup>
				CC		0/1 (0) <sup>a</sup>	0/1 (0) <sup>a</sup>	
<b>3D12/3DR12</b>								
AE ogółem	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	11/12 (92) <sup>b</sup>	11/12 (92) <sup>b</sup>	11/12 (92) <sup>b</sup>
AE prowadzące do przerwania terapii	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>
SAE ogółem	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	4/12 (33) <sup>b</sup>	4/12 (33) <sup>b</sup>	4/12 (33) <sup>b</sup>
Zgon	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	1/12 (8) <sup>b</sup>	1/12 (8) <sup>b</sup>	1/12 (8) <sup>b</sup>
Ból głowy	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>
Zmęczenie	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>
Nudności	CORAL I	nRCT / II	1	NC	N	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>	2/12 (17) <sup>b</sup>
<b>3DR24</b>								
AE ogółem	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	33/34 (97)	33/34 (97)	37/38 (97)
				CC		4/4 (100)	4/4 (100)	
AE prowadzące do przerwania terapii	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	1/34 (3)	1/61 (2)	1/65 (2)
				NC		0/27 (0)		
				CC		0/4 (0)		
SAE ogółem	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	2/34 (6)	3/61 (5)	3/65 (5)
				NC		1/27 (4)		
				CC		0/4 (0)		
Zgon	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	0/34 (0)	0/34 (0)	0/38 (0)
				CC		0/4 (0)	0/4 (0)	
Ból głowy	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	15/34 (44)	23/61 (38)	25/67 (37) <sup>c</sup>
				NC		8/27 (30)		
				CC		2/6 (33) <sup>c</sup>		
Zmęczenie	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	17/34 (50)	31/61 (51)	35/67 (52) <sup>c</sup>
				NC		14/27 (52)		

Punkt końcowy	Badanie		GT HCV	Marskość wątroby	Przeszczepiony narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza				jednostkowy	łączy w podgrupach	ogółem
				CC		4/6 (67) <sup>c</sup>	4/6 (67) <sup>c</sup>	
Nudności	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	8/34 (24)	19/61 (31)	22/67 (33) <sup>c</sup>
				NC		11/27 (41)		
				CC		3/6 (50) <sup>c</sup>	3/6 (50) <sup>c</sup>	
Anemia	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	10/34 (29)	18/61 (30)	18/61 (30)
						8/27 (30)		
Wysypka	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	7/34 (21)	16/61 (26)	16/61 (26)
						9/27 (33)		
Depresja	CORAL I	nRCT / II	1	NC	W	4/34 (12)	4/34 (12)	4/34 (12)
<b>LS12</b>								
AE ogółem	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	34/57 (60)	44/111 (40)	44/111 (40)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		W	10/54 (19)		
AE prowadzące do przerwania terapii	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	1/57 (2)	2/111 (2)	2/111 (2)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		W	1/54 (2)		
SAE ogółem	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	5/57 (9)	12/111 (11)	12/111 (11)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		W	7/54 (13)		
SAE związane z leczeniem	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	1/57 (2)	1/57 (2)	1/57 (2)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		NC	W	0/50 (0)	0/50 (0)
				CC		0/2 (0)	0/2 (0)	
Zgon	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	0/57 (0)	0/59 (0)	0/111 (0)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		NC/CC	W		
Ból głowy	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	9/57 (16)	10/111 (9)	10/111 (9)
	Ueda 2017	RCT / bd	1		W	1/54 (2)		
Zmęczenie	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	4/57 (7)	4/57 (7)	4/57 (7)
<b>LS24</b>								
AE ogółem	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	44/57 (77)	44/57 (77)	44/57 (77)
AE prowadzące do przerwania terapii	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	0/57 (0)	0/57 (0)	0/57 (0)

Punkt końcowy	Badanie		GT HCV	Marskość wątroby	Przeszczeni narząd (N/W)	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza				jednostkowy	łącznie w podgrupach	ogółem
<b>SAE ogółem</b>	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	8/57 (14)	8/57 (14)	8/57 (14)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	2/57 (4)	2/57 (4)	2/57 (4)
<b>Zgon</b>	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	0/57 (0)	0/57 (0)	0/57 (0)
<b>Ból głowy</b>	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	13/57 (23)	13/57 (23)	13/57 (23)
<b>Zmęczenie</b>	Colombo 2016	RCT / II	1, 4	NC/CC	N	7/57 (12)	7/57 (12)	7/57 (12)
<b>SR24</b>								
<b>AE ogółem</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	39/40 (98)	39/40 (98)	39/40 (98)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	Ajlan 2016	nRCT / bd	4	NC/CC	W	0/11 (0)	2/51 (4)	2/51 (4)
	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC		2/40 (5)		
<b>SAE ogółem</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	6/40 (15)	6/40 (15)	6/40 (15)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	0/40 (0)	0/40 (0)	0/40 (0)
<b>Zgon</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	0/40 (0)	0/40 (0)	0/40 (0)
<b>Ból głowy</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	10/40 (25)	10/40 (25)	10/40 (25)
<b>Zmęczenie</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	12/40 (30)	12/40 (30)	12/40 (30)
<b>Nudności</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	9/40 (23)	9/40 (23)	9/40 (23)
<b>Anemia</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	8/40 (20)	8/40 (20)	8/40 (20)
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	Charlton 2016	nRCT / II	1-4	NC/CC	W	13/40 (33)	13/40 (33)	13/40 (33)

\* - obliczenia własne

a) Pacjent przyjmujący terapię 2DR24

b) 3 pacjentów przyjmowało terapię 3D12

c) 2 pacjentów stosowało 3D±R przez 12 tygodni

## A.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 83.  
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Abad 2017a	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Am J Nephrol.</i> 2017;45(3):267-272
2	Abad 2017b	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Nefrologia.</i> 2017 Mar - Apr;37(2):158-163
3	Abei 2016	Inne	Publ kacja w języku japońskim	<i>Acta Hepatologica Japonica.</i> 2016;57:565-567
4	Abouelkheir Abdalla 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.</i> 2017;66:363-367
5	Abramowicz 2017	Metodyka	Praca pogładowa	<i>JAMA.</i> 2017 Feb 14;317(6):639-640.
6	Ackens 2016	Metodyka	Opis przypadków	<i>Haemophilia.</i> 2016;22:e223-e225
7	Afdhal 2014	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	<i>Gastroenterol Hepatol (N Y).</i> 2014 Dec;10(12):815-7.
8	Aggarwal 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Clin Transl Hepatol.</i> 2017 Mar 28;5(1):23-26.
9	Aghemo 2016a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S213
10	Aghemo 2016b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Sep;14(9):1331-6.
11	Ahmed 2016a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S805
12	Ahmed 2016b	Typ publikacji	Korekta do przeglądu systematycznego nieuwzględniającego ocenianej interwencji	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Sep 22. DOI: 10.3851/IMP3092
13	Ahmed 2016c	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Sep 2. doi: 10.3851/IMP3083.
14	Ahmed 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Infect Disord Drug Targets.</i> 2017 Apr 17. doi: 10.2174/1871526517666170417143216.
15	Aikawa 2016	Inne	Publ kacja w języku japońskim	<i>Kanzo, Vol. 57 (2016) No. 9 p. 499-501</i>
16	Ain 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>HIV Medicine.</i> 2016;17:36-37
17	Akhil 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Nephrology (Carlton).</i> 2017 Mar 24. doi: 10.1111/nep.13050.
18	Akhter 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1106
19	Akuta 2016a	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>J Med Virol.</i> 2016 Mar;88(3):506-11.
20	Akuta 2017a	Metodyka	Retrospektywne badanie kohortowe	<i>J Med Virol.</i> 2017 Feb;89(2):284-290
21	Akuta 2017b	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Med Virol.</i> 2017 Jul;89(7):1248-1254.
22	Akuta 2017c	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Med Virol.</i> 2017 Jan;89(1):91-98.
23	Aljudaibi 2017	Interwencja	Brak danych na temat ocenianych schematów DAA	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				<i>association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017;63:985A-986A</i>
24	Almeida 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology. 2016;64:S745</i>
25	Alqahtani 2015	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badań ION; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology. 2015 Jul;62(1):25-30.</i>
26	Altraif 2017	Metodyka	Opis przypadku	<i>Liver Transplantation. 2017;23:554-556</i>
27	Amano 2015	Inne	Publikacja w języku japońskim	<i>Nihon Yakurigaku Zasshi. 2015 Mar;145(3):152-62.</i>
28	Ampuero 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>World J Gastroenterol. 2016 Jun 14;22(22):5285-92.</i>
29	Andelkovic 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2016;31:65</i>
30	Andrade 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology. 2016;111:S357</i>
31	Andreoni 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Clinical Infectious Diseases. 2017;64:680-683</i>
32	Anonymous 2017	Typ publikacji	Korekta do badania AGATE II	<i>The lancet gastroenterology and hepatology. 2017;1:e1</i>
33	Anty 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transplantation. 2016; 100: S92 (abstr S39)</i>
34	Arcaini 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Blood. 2016 Nov 24;128(21):2527-2532.</i>
35	Arias 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Antivir Ther. 2016 Jun 24; doi: 10.3851/IMP3061.</i>
36	Arias 2016b	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society. 2016;19:197-198</i>
37	Asselah 2013	Metodyka	Praca poglądowa	<i>J Hepatol. 2013 Dec;59(6):1342-5.</i>
38	Asselah 2014	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>J Hepatol. 2014 Aug;61(2):435-8.</i>
39	Asselah 2016	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>AASLD The Liver Meeting Boston November 11–15, 2016</i>
40	Assy 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1687.</i>
41	Atsukawa 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatol Res. 2017 Apr 29. doi: 10.1111/hepr.12910.</i>
42	Bari 2014	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):534-6.</i>
43	Béguelin 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society. 2016;19:190-191</i>
44	Beinhardt 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Transpl Int. 2016 Sep;29(9):999-1007.</i>
45	Bernstein 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology. 2016;111:S388</i>
46	Bernuth 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Dig Liver Dis. 2016 Mar;48(3):291-7</i>
47	Beste 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Journal of Hepatology. 2017;</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.027">http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.027</a>
48	Bhamidimarri 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;65:7-10
49	Bonacci 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:424A-425A
50	Bourlière 2015	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni inhibitorami proteazy	<i>Lancet Infect. Dis.</i> 15(4):397-404.
51	Bourliere M 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Medecine et Maladies Infectieuses</i> . 2016;46:52-53
52	Braillon 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>The Lancet</i> . 2015;386:856
53	Brochot 2015	Metodyka	Przegląd niesystematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Scand J Gastroenterol</i> . 2015 Apr;50(4):470-8.
54	Brogueira 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2016;19:208-209
55	Brown 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>J. Hepatol</i> . 62:S619.
56	Bruchfeld 2017	Inne	Publikacja dodatkowa do C-SURFER (brak dodatkowych wyników)	<i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2017 May 30; doi: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4.
57	Bruno 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2016;19:206-207
58	Burgess 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Ann Hepatol</i> . 2016 Mar-Apr;15(2):154-9.
59	Burman 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Hepatology International</i> . 2014;8:352-364
60	Burra 2017	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>Transplant International</i> . 2017;30:239-242
61	Buti 2016a	Metodyka	Praca pogładowa	<i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> . 2016;1:90-92
62	Buti 2016b	Interwencja	Niezgodny schemat (GER przez 12 tygodni)	<i>Clin Infect Dis</i> . 2016 Jan 1;62(1):32-6
63	Butt 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2017 Jan;45(1):150-159.
64	Campos 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> . 2016;38:574
65	Campos-Varela 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2016 Jun;43(12):1319-29
66	Carlier 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Fundamental &amp; Clinical Pharmacology</i> , Apr 1, 2016; DOI: 10.1111/fcp.12189
67	Carmona 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:991A
68	Carrai 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S549
69	Carrat 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S215
70	Carrier 2015	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Liver Int</i> . 2015 Oct;35(10):2222-7.
71	Carrillo 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Transplantation</i> . 2016 Dec 1.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
72	Castells 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transplantation</i> . 2015;99 (7S):101-2
73	Castells 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Ann Hepatol</i> . 2017 Jan-Feb 2017;16(1):86-93.
74	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
75	Chang 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Medicine (Baltimore)</i> . 2017 Feb;96(6):e6128.
76	Charlton 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badań SOLAR-1 i 2; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation</i> . 2015;99:100-1
77	Chaudhry 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S346
78	Chayama 2012	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology</i> . 2012 Mar;55(3):742-8.
79	Chayama 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Hepatology</i> . 2015 May;61(5):1523-32.
80	Chayama 2017	Metodyka	Praca poglądowa	<i>J Gastroenterol</i> . 2017 Jan;52(1):125-126.
81	Chen 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S162
82	Cheung 2016	Populacja	Populacja pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	<i>J Hepatol</i> . 2016 Oct;65(4):741-7.
83	Chhatwal 2016	Metodyka	Badanie szacujące liczbę pacjentów z niepowodzeniem terapii DAA	<i>Hepatology</i> . 2016;63:412A
84	Childs-Kean Lindsey 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Clin Ther</i> . 2015 Feb 1;37(2):243-67
85	Cho 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Clin Mol Hepatol</i> . 2017 Mar;23(1):51-56.
86	Choudhary 2017	Interwencja	Niezgodne dawkowanie SOF (co drugi dzień)	<i>Indian J Gastroenterol</i> . 2017 Mar;36(2):113-116.
87	Christensen 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2015;23:281
88	Coilly 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>J Hepatol</i> . 2016 Oct;65(4):711-8.
89	Comarmond 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterology</i> . 2017 Jun;152(8):2052-2062.e2
90	Conti 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e4
91	Conti 2016b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e51-e52
92	Conti 2016c	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Digestive and Liver Disease</i> , Volume 48, e4
93	Conti 2016d	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Digestive and Liver Disease</i> , Volume 48, e51 - e52
94	Cooper 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (analiza w podgrupach pacjentów nie-/przyjmujących $\beta$ -blokerów)	<i>Hepatology</i> . 2016;63:1008A-1009A
95	Corpas 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> . 2017;39:334-335
96	Curry 2015	Populacja	Pacjenci oczekujący na przeszczep	<i>Gastroenterology</i> . 2015



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			wątroby	Jan;148(1):100-107.e1.
97	Dahari 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Hepatol.</i> 2016 Jun;64(6):1232-9
98	Desen 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Arzneimitteltherapie.</i> 2015;33:428-429
99	Desnoyer 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>J Hepatol.</i> 2016 Jul;65(1):40-7.
100	Deterding 2015	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Oct;42(7):889-901.
101	Deuffic-Burban 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Gut.</i> 2015;64:1190-1191
102	Dhaliwal 2014	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2014 Apr 17;370(16):1560
103	Di Maio 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Liver Int.</i> 2017 Jan 20
104	Di Paolo 2016	Interwencja	Brak danych na temat DAA analizowanych w badaniu	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e2-e3
105	Ding 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S1047
106	Do 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S651
107	Doehle 2014	Metodyka	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena oporności)	<i>Hepatology.</i> 2014;60:1138A-1139A
108	Donato 2015	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Hepatology.</i> 2015;62:1062A-1063A
109	Donato 2016	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Liver Int. Volume 37, Issue 5 May 2017 Pages 678-683</i>
110	Druyts 2015	Interwencja	Metaanaliza nie uwzględniająca ocenianej interwencji	<i>QJM.</i> 2015 Apr;108(4):299-306
111	Du 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Future Virology.</i> 2016;11:753-756
112	Dumortier 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2016 Oct 19. pii: gfw348.
113	Dumortier 2016b	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Liver Transpl.</i> 2016 Oct;22(10):1367-78.
114	Durand 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:207
115	Dusheiko 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>The Lancet Infectious Diseases.</i> 2015;15:363-365
116	Easdon 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>HIV Medicine.</i> 2017;18:37
117	Eisenberger 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Transplantation.</i> 2017;101:980-986
118	Elfeki 2017a	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Transplantation.</i> Vol.28; Suppl.4:274
119	Elfeki 2017b	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Transplantation.</i> 2017;101:996-1000
120	Elsharkawy 2017a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb 8; doi: 10.1111/jgh.13758
121	Elsharkawy 2017b	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 May 15:1-6.
122	Elsharkawy	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
	2017c			Mar;45(5):681-687.
123	Endo 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	World J Gastroenterol. 2017 Apr 7;23(13):2355-2364.
124	Eron 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19500.
125	Everson 2014	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):420-9.
126	Everson 2015	Metodyka	Praca pogładowa	Liver International. 2015;35:5-6
127	Farooqi 2016	Populacja	Brak danych na temat GT HCV	Hepatology International. 2016;10:S450
128	Feld 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania Turquoise III (brak dodatkowych wyników)	Journal of Viral Hepatitis. 2015;22:134-135
129	Fernandez 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	J Hepatol. 2017 Apr;66(4):718-723.
130	Fernandez Carrillo 2017a	Metodyka	Badanie obserwacyjne	Hepatology. 2017;65:1810-1822
131	Fernandez Carrillo 2017b	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	Transplantation. 2017 May;101(5):1009-1012.
132	Fernandez Ruiz 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	American Journal of Transplantation. 2016;16:231
133	Fernández-Carrillo 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	Journal of Hepatology. 2016;64:S751
134	Fernández-Carrillo 2016b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	Journal of Hepatology. 2016;64:S133
135	Fernández-Redondo 2017	Typ publikacji	Abstrakt	International Journal of Clinical Pharmacy. 2017;39:326
136	Ferreira 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	J Gastroenterol Hepatol. Volume 32, Issue 4, April 2017:749-755
137	Fontana 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	Liver Transpl. 2016 Apr;22(4):446-58
138	Forns 2015a	Interwencja	Niezgodny schemat (GER przez 12 tygodni)	J Hepatol. 2015 Sep;63(3):564-72.
139	Forns 2015b	Metodyka	Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej	Hepatology 2015; 61:1485-1494
140	Foster 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania BOSON (brak dodatkowych wyników)	Journal of hepatology. 2015;62:S259-S260
141	Foster 2016a	Typ publikacji	List do edytora	N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1687-8
142	Foster 2016b	Populacja	Populacja pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1224-31.
143	Foster 2017a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla opracowania wtórnego (włączone badanie ASTRAL-3 – brak dodatkowych wyników)	Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017;63:955A-956A
144	Foster 2017b	Populacja	Część pacjentów włączonych do badania raportowała dożylnie stosowanie narkotyków	EASL The International Liver Congress Amsterdam April 21, 2017.
145	Foster G 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2016;64:S292

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
146	Fourgerou-Leurent 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique</i> 2015; 29 (s1):43
147	Gamal 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2016;15(4):549-57.
148	Gambato 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S247
149	Gambato 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterology.</i> 2016;151:633-636.e3
150	Gane 2016a	Populacja	Pacjenci z koinfekcją HBV	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(7):605-609.
151	Gane 2016b	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-1, brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology</i> , Volume 150 , Issue 4 , S1047
152	Gane 2016c	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-1, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> 2016;64:S757
153	Gentil MA 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Transplantation Proceedings</i> , Volume 48 , Issue 9 , 2944 - 2946
154	Gentile 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evidence-based medicine.</i> 2014;19:223-4
155	George 2014	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2014;109:S171
156	Gevers 2016	Metodyka	Opis przypadków	<i>Neth J Med.</i> 2016 Jun;74(5):225-7.
157	Goel 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Indian J Gastroenterol.</i> 2017 Mar;36(2):137-140.
158	Goldberg 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:207
159	Gopalakrishnan 2016	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Adv Ther.</i> 2016 Apr;33(4):670-83.
160	Graghani 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Hepatology.</i> 2016;64:1473-1482
161	Grandal 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Journal of Medical Virology.</i> 2017;89:1304-1308
162	Gray 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;65:446-448
163	Gray 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Journal of comparative effectiveness research.</i> 2017;6:65-82
164	Guarino 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 May;45(9):1193-1200
165	Gurusamy 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 4. Art. No.: CD011641. DOI: 10.1002/14651858.CD011641.
166	Hagiwara 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Dig Dis.</i> 2016;34(6):620-626.
167	Hagiwara 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Oncology.</i> 2017;92 Suppl 1:3-9.
168	Halim 2016	Interwencja	Brak danych na temat ocenianych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S415
169	Hametner 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S651
170	Hanif 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Experimental and Clinical Transplantation.</i> 2017;15:63-67

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
171	Hassanein 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>J Hepatol.</i> 2015 May;62(5):1204-6.
172	Hassanein 2016	Typ publikacji	Poster konferencyjny	<i>The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: February 20-24, 2016 Tokyo Japan. P-0111</i>
173	Hatashita 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:466A
174	Hayashi 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:379
175	He 2016	Interwencja	Metaanaliza nie uwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Dig Dis Sci.</i> 2016 Nov;61(11):3108-3117
176	Hegazy 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2016;68:3969-3970
177	Henry 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2016 Dec;16(6):659-665.
178	Hernandez 2016	Inne	Publikacja do badania Kumada 2014, brak dodatkowych wyników	<i>Adv Ther.</i> 2016 Jul;33(7):1169-79
179	Herzer 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Transpl Int.</i> 2017 Mar;30(3):243-255.
180	Hezode 2016a	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Haematologica</i> 2016; 101:308
181	Hezode 2016b	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Hepatology</i> 2016 , Volume 64, S753
182	Hezode 2017	Populacja	Pacjenci z dziedzicznymi chorobami krwi	<i>Hepatology.</i> 2017 Mar 3. doi: 10.1002/hep.29139.
183	Hezode C 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Medecine et Maladies Infectieuses.</i> 2016;46:9
184	Hige 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>J Viral Hepat.</i> 2015 June; 22 (s.S2):92
185	Ho 2017	Populacja	Część pacjentów włączonych do badania raportowała czynne spożywanie a alkoholu i używanie środków odurzających	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb;15(2):282-288.
186	Honda 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Hepatol Res.</i> 2016 Dec 21. doi: 10.1111/hepr.12853.
187	Höner 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne	<i>Clinical Investigation.</i> 2014;4:361-371
188	Hong 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>J Formos Med Assoc.</i> 2017 Apr;116(4):295-299.
189	Hoofnagle 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Journal of Hepatology , Volume 64, Issue 4 , 763 - 765</i>
190	Hussain 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:671
191	Hussein 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.</i> 2017;9: <a href="http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2017.005">http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2017.005</a>
192	Husson 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:509
193	Ide 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>PLoS One.</i> 2016 Sep

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				29;11(9):e0163884.
194	Iio 2017a	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Hepatology Res.</i> 2017 Mar 22. doi: 10.1111/hepr.12898.
195	Iio 2017b	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>J Gastroenterol.</i> 2017 Jan;52(1):94-103.
196	Ikeda 2017	Populacja	Część pacjentów była wcześniej leczona DAA	<i>J Med Virol.</i> 2017 Jan;89(1):99-105.
197	Ioannou 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla różnych schematów DAA	<i>Gastroenterology.</i> 2016 Sep;151(3):457-471.e5.
198	Jakobsen 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 6. Art. No.: CD012143
199	Jansen 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>Ann Pharmacother.</i> 2017 Feb 1:1060028017693348.
200	Jayasekera 2015	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Dig Dis Sci.</i> 2015 Dec;60(12):3552-7.
201	Jensen 2015	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>J Hepatol.</i> 2015 Jul;63(1):30-7.
202	Jensen 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Pharmacotherapy.</i> 2016 May;36(5):562-74.
203	Jhavieri 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Minerva Gastroenterologica e Dietologica.</i> 2017;63:62-73
204	Ji 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Hepatology Int.</i> 2016 Sep;10(5):789-98
205	Ji 2017	Typ publikacji	List do edytora	<i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Mar 21. doi: 10.1097/MEG.0000000000000873
206	Jimenez Galan 2014	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	<i>Farm Hosp.</i> 2014 May 1;38(3):231-47.
207	Jiménez-Macias 2017	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	<i>Medicina Clinica;</i> <a href="https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.007">https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.007</a>
208	Joshi 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 2013;37:659-671
209	Jung 2013	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Korean J Gastroenterol.</i> 2013 Sep;62(3):185-7.
210	Kamar 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transpl Int.</i> 2015, Sep;29(9):999-1007.
211	Kamar 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Am J Transplant.</i> 2016 May;16(5):1474-9.
212	Kao 2016a	Metodyka	Analiza uwzględniająca wyniki badań niespełniających kryteriów włączenia	<i>Liver Int.</i> 2016 Jul;36(7):954-62.
213	Kao 2016b	Inne	Analiza <i>post-hoc</i> do badania HALLMARK-DUAL, populacja azjatycka	<i>Liver Int.</i> 2016 Oct;36(10):1433-41.
214	Kapila 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:261
215	Karchava 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Hepatology Res.</i> 2017 Mar 4.; <a href="http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12890">http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12890</a>
216	Karino 2012	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Hepatology Int</i> (2012) 6:168
217	Karino 2013	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Hepatol.</i> 2013 Apr;58(4):646-54.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
218	Kawaoka 2017	Metodyka	Opis przypadków	<i>Clin J Gastroenterol.</i> 2017 Apr;10(2):179-184.
219	Khatri 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Clin Drug Investig.</i> 2016 Aug;36(8):625-35.
220	Kinugasa 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(1):37-44.
221	Kleefeld 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>Neurology.</i> 2017;88:713-715
222	Klibanov 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Ann Pharmacother.</i> 2015 May;49(5):566-81.
223	Knop 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Viral Hepatitis.</i> 2016;23:994-1002
224	Koff 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Mar;39(5):478-87
225	Kohjima 2016	Inne	Publ kacja w języku japońskim	<i>Acta Hepatologica Japonica.</i> 2016;57:142-145
226	Kohler 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Infect Drug Resist.</i> 2014 Mar 5;7:41-56.
227	Kohli 2014a	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>JAMA.</i> 2014 Aug 13;312(6):631-40.
228	Kohli 2014b	Inne	Publikacja dodatkowa do badania SYNERGY (brak dodatkowych wyników)	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2014;22:14-15
229	Kohli 2015	Populacja	Ocena schematu LDV/SOF w GT4	<i>Lancet Infect Dis.</i> 2015 Sep;15(9):1049-54.
230	Kohli 2016	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	<i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2016 Nov;9(6):887-897
231	Koklu 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne, pacjenci leczeni w ramach programu wczesnego dostępu leku	<i>Ann Hepatol.</i> 2017 Jan-Feb 2017;16(1):71-76
232	Kondo 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Hepatol Res.</i> 2017 Feb 22.; doi: 10.1111/hepr.12879.
233	Kornilova 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transplantation.</i> 2016;100:S181
234	Korula 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:260
235	Kosloski 2016	Populacja	Badanie przeprowadzone wśród osób zdrowych	<i>Journal of Hepatology , Volume 64, Issue 2 , S405</i>
236	Kothadia 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S377-S378
237	Kowdley 2014	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania	<i>N Engl J Med.</i> 2014 Jan 16;370(3):222-32
238	Kowdley 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>Open Forum Infect Dis.</i> 2015 Apr 20;2(2):ofv056
239	Kowdley 2016a	Inne	Publikacja od badania ALLY-3, brak dodatkowych wyników	<i>Liver Int.</i> 2016 Nov;36(11):1611-1618.
240	Kowdley 2016b	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>AASLD Liver Meeting. Boston, November 11-15, 2016.Abstract 73.</i>
241	Kowdley 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Hepatology.</i> 2017 Apr;65(4):1094-1103.
242	Kozuka 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Jan 20.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
243	Kramer 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych; badanie dotyczące zdrowia psychicznego pacjentów stosujących DAA	<i>Hepatology</i> . 2016;63:865A
244	Krishnan 2015	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania	<i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2015 Sep;59(9):5445-54.
245	Krishnan 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2015 Dec 7;60(2):1106-13.
246	Kumada 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Hepatology</i> . 2015 Oct;62(4):1037-46.
247	Kumari 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2015 Apr;16(5):739-48.
248	Kutmah 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S1266
249	Kwo 2015a	Typ publikacji	Komentarz do artykułu	<i>Gastroenterology</i> . 2015;148:1470-1471
250	Kwo 2015b	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Kwo P, et al. 66th AASLD; San Francisco, CA; November 13-17, 2015; Abst. 248.</i>
251	Kwo 2016a	Typ publikacji	Abstrakt z wynkami badań SURVEYOR-1 i SURVEYOR-2 (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Hepatology</i> 2016, Volume 64: S809
252	Kwo 2016b	Typ publikacji	Abstrakt z wynkami badań SURVEYOR-1 i SURVEYOR-2 (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology, Volume 150, Issue 4, S1093</i>
253	Kwo 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>J Hepatol</i> . 2017 Apr 13. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039.
254	Kwo PY 2016	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> , Volume 64, S208
255	Kwok 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Liver Transpl</i> . 2016 Nov;22(11):1536-1543.
256	Lacombe 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society</i> 2015, 18 (Suppl 4) <a href="http://dx.doi.org/10.7448/IAS.18.5.20546">http://dx.doi.org/10.7448/IAS.18.5.20546</a>
257	Lacombe 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> . 2017 May 1;75(1):97-107
258	Laeq 2017	Populacja	Brak informacji o GT	<i>Experimental and Clinical Transplantation</i> . 2017;15:254-257
259	Lagasca 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2015;61:1347-1349
260	Lai Wei 2017	Typ publikacji	Korekta do badania Wei 2016	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2017;32:727
261	Lakshmi 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Am J Manag Care</i> . 2016 May;22(6 Spec No.):SP198-204.
262	Lalezari 2015	Populacja	Pacjenci przyjmujący terapię opioidową	<i>J Hepatol</i> . 2015 Aug;63(2):364-9.
263	Lam 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2014 Sep;7(5):555-66.
264	Lam 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Therap Adv Gastroenterol</i> . 2015 Sep;8(5):298-312.
265	Lam 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2016 Jul

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				15;73(14):1042-50.
266	Lau 2016	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Oct;1(2):97-104.
267	Lauletta 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Arthritis Research and Therapy.</i> 2017;19: <a href="http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1280-6">http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1280-6</a>
268	Lawitz 2013	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Hepatol.</i> 2013 Jul;59(1):18-23
269	Lawitz 2015a	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Infect.</i> 2015 Feb;70(2):197-205.
270	Lawitz 2015b	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2015 Nov;1358:56-67.
271	Lawitz 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology.</i> 2017 Feb;65(2):439-450.
272	Leise 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S659
273	Leroy 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Nov;13(11):1993-2001.e1-2.
274	Leroy 2016	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology.</i> 2016 May;63(5):1430-41.
275	Levin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Oct 14;22(38):8558-8567.
276	Levitsky 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med</i> 2016; 375:2106-2108
277	Liang 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>N Engl J Med.</i> 2014 May 22;370(21):2043-7.
278	Lim 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Nov;40(9):1115.
279	Lin 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Gastroenterology.</i> 2015;148:S1092
280	Liu 2014a	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2014 Aug;44(2):145-51.
281	Liu 2014b	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects.</i> 2014;:145-151
282	Liu 2017	Metodyka	Opis przypadku	<i>Journal of the Formosan Medical Association.</i> 2017;116:407-409
283	Llaneras 2017	Metodyka	Praca pogładowa	<i>J Viral Hepat.</i> 2017 Jan;24(1):4-12.
284	Lok 2012	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>N Engl J Med.</i> 2012 Jan 19;366(3):216-24.
285	Lok 2014	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Hepatol.</i> 2014 Mar;60(3):490-9.
286	Lomberk 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Nurse Pract.</i> 2015 Sep 13;40(9):16-9.
287	Londono 2015	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	<i>Current Hepatitis Reports.</i> 2015;14:32-39
288	Londono 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy.</i> 2016;71:3195-3201
289	Luetkemeyer 2016	Inne	Publikacja do badania ALLY-2, brak dodatkowych wyników	<i>Clin Infect Dis.</i> 2016 Jun 15;62(12):1489-96.
290	Maasoumy 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Hepatol.</i> 2016 Sep;65(3):473-82.



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
291	Macias 2016	Typ publikacji	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczące interakcji pomiędzy DAA a terapią HIV)	<i>HIV Med</i> 18 (7), 445-451. 2016 Nov 24.
292	Mandorfer 2015	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Sep;42(6):707-18.
293	Mandorfer 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>AIDS.</i> 2016 Apr 24;30(7):1039-47.
294	Mangia 2014	Metodyka	Przegląd niesystematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Dig Liver Dis.</i> 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S179-85.
295	Mangia 2015	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology.</i> 2015;62:338A-339A
296	Mangia 2017a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states..</i> 2017;63:959A
297	Mangia 2017b	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Hepatol.</i> 2017 Apr;66(4):711-717.
298	Marcellin 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.</i> 2014;8:351-358
299	Marin-Ariza 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>International Journal of Clinical Pharmacy.</i> 2017;39:266
300	Martel-Laferrriere 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evid Based Med.</i> 2015 Feb;20(1):6
301	Martin 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Transplantation.</i> 2017 Apr 3. doi: 10.1097/TP.0000000000001758.
302	Martinello 2016a	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Open Forum Infect Dis.</i> 2016 May 18;3(2):ofw105.
303	Martinello 2016b	Interwencja	Ocena SOF + RBV dla pacjentów z GT1 HCV oraz dla pozostałych genotypów, dla których wyniki podano łącznie	<i>Antiviral therapy.</i> 2016;21:127-32
304	Martini 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Transplant International.</i> 2015;28:21
305	Martini 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Liver International</i> 2017; 37:62-70
306	Matsumoto 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>PLoS One.</i> 2016 Mar 18;11(3):e0151238.
307	Mauss 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Antivir Ther.</i> 2017;21(1):81-88
308	Mawatari 2017	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Gastroenterol.</i> 2017 Jan 11. doi: 10.1007/s00535-016-1303-0.
309	Mccaughan 2014	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2014;29:79
310	Mccaughan 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:84
311	McConachie 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016;9(2):287-302.
312	McQuaid 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>J Clin Transl Hepatol.</i> 2015 Mar;3(1):27-35.
313	Mehta 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>J Hepatol.</i> 2015 Aug;63(2):300-2.
314	Meinerz 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:509-510
315	Membreno 2011	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clin Liver Dis.</i> 2011 Aug;15(3):611-

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				26.
316	Menard 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;62:947-949
317	Merat 2017	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Hepatitis Monthly.</i> 2017;17:1-4
318	Milazzo 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>HIV Med.</i> 2017 Apr;18(4):284-291.
319	Minguez 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:974A
320	Mittal 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2015;62:788A-789A
321	Miyaki 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Hepatol Res.</i> 2016 Jul;46(8):758-64.
322	Miyazaki 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Ther Apher Dial.</i> 2016 Oct;20(5):462-467.
323	Mizokami 2016	Inne	Publikacja dodatkowa do badania Mizokami 2015 (brak dodatkowych wyników)	<i>J Viral Hepat.</i> 2016 Oct;23(10):780-8
324	Molino 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Ann Pharmacother.</i> 2017 May 1:1060028017704857.
325	Montes 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>AIDS.</i> 2017;31:1253-1260
326	Moon 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:120A
327	Morales 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Clinical Transplantation.</i> 2017;31; <a href="http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12941">http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12941</a>
328	Moreno 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S746
329	Morio 2017a	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Gastroenterol.</i> 2017 Jun;52(6):746-753.
330	Morio 2017b	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Gastroenterol.</i> 2017 Apr;52(4):504-511
331	Morisawa 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Clin Exp Nephrol.</i> 2016 Oct 22., <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s10157-016-1348-7">http://dx.doi.org/10.1007/s10157-016-1348-7</a>
332	Muir 2016a	Interwencja	Brak informacji o badanych DAA	<i>Hepatology.</i> 2016;63:437A-438A
333	Muir 2016b	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology</i> , Volume 150, Issue 4, S1047
334	Muir 2016c	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> , Volume 64, Issue 2, S186
335	Muir A 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2015;23:301
336	Mukherjee 2016	Interwencja	Niesprecyzowane DAA	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S346
337	Mullins 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Nurse Pract.</i> 2015 Nov 15;40(11):22-6.
338	Munoz-Gómez 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Journal of Viral Hepatitis.</i> 2017;24:464-471
339	NA 2013	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Gastroenterol Hepatol (N Y).</i> 2013 Oct;9(10):679-81.
340	NA 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Australian Prescriber.</i> 2014;37

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
341	NA 2015	Typ publikacji	Korekta do badania SIRIUS	<i>Lancet infectious diseases.</i> 2015;15:761
342	NA 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Aust Prescr.</i> 2016 Aug;39(4):141-143.
343	Nagao 2017	Populacja	Pacjenci z hemofilią	<i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.</i> 2017;74:418-422
344	Naggie 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>N Engl J Med.</i> 2015 Aug 20;373(8):705-13
345	Naggie 2017	Populacja	Pacjenci z ostrym WZW C	<i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Apr 15;64(8):1035-1042.
346	Nakamura 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2015;30:384-384
347	Nakamura 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>World J Hepatol.</i> 2016 Jan 28;8(3):183-90.
348	Nakamura 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>J Med Virol.</i> 2017 Apr;89(4):665-671
349	Naqvi 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2015;23:283
350	Naveen 2017	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S998
351	Nawaz 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Journal of Taibah University Medical Sciences.</i> 2015;10:132-139
352	Nellis 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2015;110:S903
353	Nelson 2015	Typ publikacji	Abstrakt do badania ALLY-3, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Viral Hepatitis.</i> 2015;22 (Suppl. S3), 30
354	Ng 2016a	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> 2016; 64: S409-S410
355	Ng 2016b	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology.</i> 2016;63:417A-418A
356	Nguyen 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 2013;37:921-936
357	NIHR HSC 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	NIHR HSC ID: 6864 & 6865; <a href="http://www.io.nihr.ac.uk/topics/daclat-asvir-and-asunaprevir-for-hepatitis-c-infection/download">http://www.io.nihr.ac.uk/topics/daclat-asvir-and-asunaprevir-for-hepatitis-c-infection/download</a>
358	Ogawa 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Hepatol Res.</i> 2017 Mar;47(3):E120-E131
359	Omichi 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Hepatol Res.</i> 2016 Nov 22. doi: 10.1111/hepr.12845.
360	Osinusi 2013	Interwencja	Ocena SOF + RBV w GT1 HCV	<i>JAMA.</i> 2013 Aug 28;310(8):804-11
361	Osinusi 2014	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni schematem SOF/RBV	<i>Ann. Intern. Med.</i> 161(9):634-638.
362	Ozaras 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>J Gastrointest Liver Dis.</i> 2015 Sep;24(3):393-4.
363	Padegimas 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>J Hepatol.</i> 2016 May;64(5):1196-8.
364	Palam 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S1077
365	Papatheodoridis	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Hepatology. Conference: 67th</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
	2017			<i>annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017;63:977A</i>
366	Pascasio 2016	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci bez i z wyrównaną marskością wątroby); wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Journal of Hepatology. 2016;64:S543</i>
367	Patel 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Hepatology. 2015;62:795A-796A</i>
368	Patel 2016a	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International. 2016;10:S12</i>
369	Patel 2016b	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>J Cutan Med Surg. 2016 Jan;20(1):58-66.</i>
370	Patel 2016c	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>World J Gastroenterol. 2016 Mar 7;22(9):2844-54</i>
371	Patel 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15:603-604</i>
372	Pedersen 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World Journal of Gastroenterology. 2016;22:10226-10231</i>
373	Pedraza 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clinical Liver Disease. 2016;7:112-115</i>
374	Pellicelli 2016	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Digestive and Liver Disease. 2016;48:e42</i>
375	Peng 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2015;30:20-21</i>
376	Pereira 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society. 2016;19:38</i>
377	Perello C 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Viral Hepat. 2017 Mar;24(3):226-237</i>
378	Perumalswami 2014	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Hepatology. 2014;60:694A-695S</i>
379	Perumalswami 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine. 2015;23:282</i>
380	Petersen 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych (ocena adherencji)	<i>Hepatol Int. 2016 Mar;10(2):310-9.</i>
381	Petta 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Jun;2(6):427-434.</i>
382	Peyton 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clinical Liver Disease. 2015;5:145-149</i>
383	Pianko 2013	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of gastroenterology and hepatology. 2013;28:164-5</i>
384	Pillai 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jun;45(11):1427-1432.</i>
385	Pineda 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Clin Microbiol Infect. 2017 Jun;23(6):409.e5-409.e8.</i>
386	Piroth 2015	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Clin Infect Dis. 2015 Sep 1;61(5):817-25.</i>
387	Plisko 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny (protokół z badania)	<i>Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. 2017;19:A408</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
388	Poizot-Martin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2016;24:234
389	Polanco Fernandez 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2016;16:230-231
390	Poordad 2013	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>N Engl J Med.</i> 2013 Jan 3;368(1):45-53
391	Poordad 2015a	Interwencja	Niezgodne dawkowanie	<i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Feb 15;60(4):608-10
392	Poordad 2015b	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-1, brak dodatkowych wyników	<i>AASLD Liver Meeting 2015. San Francisco, November 13-17, 2015. Abstract 41</i>
393	Poordad 2016a	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Liver Int.</i> 2016 Aug;36(8):1125-32.
394	Poordad 2016b	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology.</i> 2016 May;63(5):1493-505.
395	Poordad 2016c	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transplant International</i> 2015; 28 (s.4):21
396	Poordad 2016d	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Journal of Hepatology , Volume 64 , Issue 2 , S160 - S161</i>
397	Poordad 2017	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>Hepatology.</i> 2017 Jan 27. doi: 10.1002/hep.29081.
398	Poordad F 2016	Typ publikacji	Abstrakt do badań SURVEYOR-1, SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology , Volume 64, Issue 2 , S768</i>
399	Prasad 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Indian Journal of Transplantation.</i> 2016;10:100-101
400	Prenner 2017a	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2016;16:242
401	Prenner 2017b	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Journal of Hepatology.</i> 2017;66:1173-1181
402	Puoti 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Hepatology.</i> 2016;63:112A-113A
403	Raedler 2015a	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Am Health Drug Benefits.</i> 2015 Mar;8(Spec Feature):142-7.
404	Raedler 2015b	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Am Health Drug Benefits.</i> 2015 Mar;8(Spec Feature):54-8.
405	Ranieri 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016;19:199-201
406	Raschzok 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Transpl Infect Dis.</i> 2016 Dec;18(6):896-903.
407	Ray 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;12:252
408	Rege 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:472-473
409	Reig 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;65:719-726
410	Rezaee-Zavareh 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Ann Hepatol.</i> 2017 March-April;16(2):188-197.
411	Roberts 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International.</i> 2016;10:S11-S12
412	Roberts 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>HIV Medicine.</i> 2017;18:47-48

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
413	Rockstroh 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2015;18:42
414	Rockstroh 2016a	Typ publikacji	Abstrakt do badania TURQUISE-1, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016;19:40-41
415	Rockstroh 2016b	Typ publikacji	Abstrakt do badania TURQUISE-1, brak dodatkowych wyników	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016;19:179-180
416	Rodriguez-Osorio 2017	Interwencja	Analiza różnych GT i schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb;40(2):85-86
417	Romero 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>International Journal of Clinical Pharmacy.</i> 2017;39:331
418	Rose 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Ann Pharmacother.</i> 2014 Aug;48(8):1019-1029
419	Roudot 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Acta Medica Portuguesa.</i> 2015;28:10-11
420	Rowan 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;63:994-995
421	Saadoun 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2016;68:4386-4387
422	Saadoun 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Gastroenterology.</i> 2017 Mar 10. pii: S0016-5085(17)30269-X. doi
423	Saag 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>HIV &amp; Hepatitis in the Americas 28-30 April 2016, Mexico City, Mexico;</i> <a href="http://dx.doi.org/10.7448/IAS.19.2.21037">http://dx.doi.org/10.7448/IAS.19.2.21037</a>
424	Santos 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:993A
425	Sarwar 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Pak J Med Sci.</i> 2017 Jan-Feb;33(1):37-41
426	Sato 2016a	Metodyka	Opis przypadków	<i>Clin J Gastroenterol.</i> 2016 Apr;9(2):89-92.
427	Sato 2016b	Metodyka	Opis przypadków	<i>World J Clin Cases.</i> 2016 Mar 16;4(3):88-93.
428	Sato 2017	Metodyka	Opis serii przypadków	<i>Tohoku J Exp Med.</i> 2017 Jan;241(1):45-53.
429	Sawinski 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2016;16:1588-1595
430	Sawinski 2017a	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Transplantation.</i> 2017;101:974-979
431	Sawinski 2017b	Metodyka	Retrospektywne badanie kohortowe	<i>Transplantation.</i> 2017;101:968-973
432	Saxena 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Hepatology.</i> 2017 May 15. doi: 10.1002/hep.29258.
433	Scheiner 2016	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Medicine (United States).</i> 2016;95
434	Schiff 2015	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	<i>Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;11:715-717
435	Schinazi 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Liver Int.</i> 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78
436	Selim 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S788
437	Selvapatt 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Frontline Gastroenterology.</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				2015;6:2-3
438	Sforza 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Transplant International</i> . 2015;28:22-23
439	Shah 2015	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2015;110:S898
440	Shalimar 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> . 2014;4:179-81
441	Sharma 2013	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>Gastroenterology</i> . 2013 Jul;145(1):245-7.
442	Sheen 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2015; 30(s.4):394
443	Shimizu 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> . 2016;31:424
444	Shrivastava 2017	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej schematem SR24	<i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2017; <a href="http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12702">http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12702</a>
445	Sidaway 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2015;12:6
446	Sidharthan 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Jun 15;60(12):1743-51.
447	Simon 2016	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>Antivir Ther</i> . 2016;21(3):185-94.
448	Sinakos 2017	Populacja	Pacjenci z ciężką postacią beta- talasemii	<i>British Journal of Haematology</i> . 2017; 178, 130-136
449	Smith 2015a	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Ann Pharmacother</i> . 2015 Mar;49(3):343-50.
450	Smith 2015b	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Drug Des Devel Ther</i> . 2015 Nov 13;9:6083-94.
451	Snyder 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> . 2017; <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.009</a>
452	Söllner 2015	Inne	Publ kacja w języku niemieckim	<i>Journal fur Pharmakologie und Therapie</i> . 2015;24:24-26
453	Spaan 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>J Infect Dis</i> . 2016 Jan 15;213(2):216-23.
454	Sterling 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evidence-Based Medicine</i> . 2015;20:23
455	Stern 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:744-745
456	Sterneck 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Transplantation</i> . 2015;99:272-273
457	Strona 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e29
458	Suda 2016a	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>J Gastroenterol</i> . 2016 Jul;51(7):733-40.
459	Suda 2016b	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Hepatol Res</i> . 2016 Dec 12. doi: 10.1111
460	Suda 2017a	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem DCV/ASV	<i>J Gastroenterol</i> . 2017 Mar 18. DOI: 10.1007/s00535-017-1328-z

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
461	Suda 2017b	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Gastroenterol.</i> 2017 May 30. doi: 10.1007/s00535-017-1353-y.
462	Sugimoto 2015	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>Oncology.</i> 2015;89 Suppl 2:42-6.
463	Sugimoto 2016	Interwencja	Niezgodna dawka RBV	<i>Dig Dis.</i> 2016;34(6):627-631.
464	Sulkowski 2014a	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny	<i>N Engl J Med.</i> 2014 Jan 16;370(3):211-21.
465	Sulkowski 2014b	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2014 Apr 17;370(16):1560-1.
466	Sulkowski 2014c	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Top. Antiviral Med.</i> 22:324-325.
467	Sulkowski 2015a	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.).</i> 2015;62:313A
468	Sulkowski 2015b	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>JAMA.</i> 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31
469	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
470	Suwanthawornkul 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>PLoS One.</i> 2015 Dec 31;10(12):e0145953.
471	Suzuki 2013	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Hepatol.</i> 2013 Apr;58(4):655-62.
472	Suzuki 2015a	Inne	Artykuł w języku japońskim	<i>Nihon Rinsho.</i> 2015 Feb;73(2):285-91.
473	Suzuki 2015b	Inne	Artykuł w języku japońskim	<i>Nihon Rinsho.</i> 2015 Dec;73 Suppl 9:257-61.
474	Tacke F 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Liver Int.</i> 2017 Feb;37(2):205-211.
475	Takabatake 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:379
476	Tang 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>The Lancet HIV.</i> 2015;2:e308-e309
477	Tao 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Int J Infect Dis.</i> 2017 Feb;55:56-71.
478	Tarao 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>World J Hepatol.</i> 2017 Apr 18;9(11):544-550.
479	Tateyama 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:383
480	Tayyab 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1103-S1104
481	Tetsuro 2017	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>Hepatol Res.</i> 2017 Mar 4.
482	Thokala 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Pharmacoeconomics.</i> 2016 Aug;34(8):741-50.
483	Thompson 2017	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S34
484	Toyoda 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Hepatol.</i> 2017 Mar;66(3):521-527.
485	Trippoli 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;27:983-984



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
486	Trombatt 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Journal of Pharmacy Practice.</i> 2017;30:154-161
487	Tronina 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Ann Transplant.</i> 2017 Apr 7;22:199-207.
488	Uchida 2016a	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>Hepatol Res.</i> 2016 Nov;46(12):1234-1246
489	Uchida 2016b	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:380
490	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
491	Valente 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Digestive and Liver Disease</i> 2016; 48S:e43
492	Valente C 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016;19:193
493	Venkata 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S365
494	Vinaixa 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states.</i> 2017;63:986A
495	Virlogeux 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>Dig Liver Dis.</i> 2016 Nov;48(11):1351-1356.
496	Vivancos-Gallego 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016;19:209-210
497	Vukotic 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Viral Hepat.</i> 2017 Mar 28. doi: 10.1111/jvh.12712.
498	Wahid 2017	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 May 3. doi: 10.1097/MEG.0000000000000895
499	Walsh 2017	Populacja	Pacjenci z zaburzeniami krwawienia	<i>Haemophilia.</i> 2017;23:198-206
500	Wang 2015a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2015;18:14-5
501	Wang 2015b	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Chin Med J (Engl).</i> 2015 Oct 5;128(19):2625-31.
502	Wang 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla DAA	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology.</i> 2017;15:132-136
503	Warpakowski 2016	Typ publikacji	Artykuł poglądowy	<i>MMW Fortschr Med.</i> 2016 Mar 31;158(6):78.
504	Watanabe 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Med Virol.</i> 2017 Sep;89(9):1567-1573.
505	Wedemeyer 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>The Lancet.</i> 2015;385:2443-2445
506	Weick 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Am J Transplant.</i> 2015; 15 (suppl 3): A192
507	Welker 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>J Hepatol.</i> 2016 Apr;64(4):790-9
508	Werner 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla DAA	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Sep 21;22(35):8050-9.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
509	Wilson 2015	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2015;23:683
510	Wilson 2016a	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej	<i>Clinical Infectious Disease.</i> 2016;62(3):280-288
511	Wilson 2016b	Typ publikacji	Abstrakt	<i>JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: January</i> 2016, vol. 71:77
512	Wyles 2015a	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	66th AASLD; Boston, MA; November 13-17, 2015; Abst. 250
513	Wyles 2015b	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2015;23:59-60
514	Wyles 2015c	Typ publikacji	Abstrakt do badania ALLY-2, brak dodatkowych wyników	<i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February</i> 23-26, 2016, Abst 151 LB
515	Wyles 2015d	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni schematami opartymi na SOF+RBV	<i>Hepatology.</i> 2015 Jun;61(6):1793-7.
516	Wyles DL 2016	Typ publikacji	Abstrakt do badania SURVEYOR-2, brak dodatkowych wyników	67th AASLD; Boston, MA; November 11-15, 2016; Abst. 113.
517	Yakoot 2016	Metodyka	Z analizy wykluczono część pacjentów z RVR, co potencjalnie mogło przyczynić się do zmniejszenia skuteczności tej terapii	<i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016; 10: 2659–2667.
518	Yancey 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Journal of Pharmacy Technology.</i> 2015;31:29-37
519	Yang 2015a	Interwencja	Metaanaliza nie uwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Int J Clin Pharm.</i> 2015 Oct;37(5):698-708.
520	Yang 2015b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2015;62:763A-764A
521	Yek 2016	Typ publikacji	Abstrakt	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2016;24:236
522	Yoshida 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Hepatology.</i> 2015 Jan;61(1):41-5
523	Yoshida 2017	Inne	Analiza wyników badań SOLAR-1 i SOLAR-2 (brak dodatkowych wyników)	<i>Ann Hepatol.</i> 2017 May - Jun;16(3):375-381.
524	Yoshimi 2015	Interwencja	Niezgodna dawka	<i>J Med Virol.</i> 2015 Nov;87(11):1913-20.
525	Young 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>BMC Infect Dis.</i> 2017 Jan 7;17(1):45.
526	Younossi 2015a	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Aug;42(3):286-95.
527	Younossi 2015b	Interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący jakości życia, nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 2015;41:497-520
528	Younossi 2016	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Am J Gastroenterol.</i> 2016 Jun;111(6):808-16.
529	Younossi ZM 2017	Inne	Publikacja dodatkowa do badania VALENCE (brak dodatkowych wyników)	<i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Feb;96(7):e5914
530	Zachou 2017	Metodyka	Analiza retrospektywna	<i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				<i>Diseases. 2017;9: http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2017.003</i>
531	Zeuzem S 2016	Typ publikacji	Abstrakt do badania ENDURANCE-1, brak dodatkowych wyników	<i>Zeuzem S, et al. 67th AASLD; Boston, MA; November 11-15, 2016; Abst. 253.</i>
532	Zhou 2016a	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016 May 20;24(5):392-4.</i>
533	Zhou 2016b	Interwencja	Brak informacji o czasie trwania terapii	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2016;31:377</i>
534	Zucman 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>AIDS. 2015 Sep 10;29(14):1903-4.</i>

Tabela 84.

Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (doszukanie aktualizacyjne)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Akhter 2016	Metodyka	Badanie pseudo-eksperymentalne	<i>J Ayub Med Coll Abbottabad 2017;28(4 Suppl 1):884-9</i>
2	Khan 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences, Vol. 11, Issue 2: 799</i>
3	Mangia 2017	Populacja	Pacjenci z ciężką postacią talasemii	<i>Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):424-431</i>
4	Morisawa 2017	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Nephrology 22 (2017) 562-565</i>
5	Shahin 2017	Populacja	Brak danych na temat genotypów HCV	<i>Z Rheumatol. 2017 Aug 9. doi: 10.1007/s00393-017-0356-7</i>
6	Sharafi 2017	Populacja/Interwencja	Analiza różnych schematów opartych na LDV u pacjentów z GT1 i GT4, wyniki podano łącznie	<i>Hepat Mon. 2017; 17(6):e12216.</i>
7	Sporea 2017	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Gastrointest Liver Dis, June 2017 Vol. 26 No 2: 145-150</i>
8	Sun 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Sun H-Y, et al. Gut 2017;0:1-9. doi:10.1136/gutjnl-2017-313832</i>
9	Tamori 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne	<i>Annals of Hepatology, Sun H-Y, et al. Gut 2017;0:1-9. doi:10.1136/gutjnl-2017-313832</i>

## A.6. Badania kliniczne w toku

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / Komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia / Sponsor
<b>NCT03089944</b> A Study of Glecaprevir (GLE) /Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis	<b>Typ:</b> nRCT (jednoramienne) <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji	Dorośli (18–99 lat) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1, 2, 4–6 HCV, z obecnością przeciwciał przeciwko HCV w osoczu i RNA HCV $\geq 1000$ IU/mL, uprzednio nieleczeni preparatami anti-HCV, z wyrównaną marskością wątroby $\leq 6$ wg klasyfikacji Childa-Pugha	270	GLE/PIB (8 tyg.)	IV 2017 / X 2018 / AbbVie
<b>NCT03067129</b> A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir /Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1–6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji	Dzieci (3–17 lat) z przewlekłym WZW C, ze stwierdzoną obecnością przeciwciał anti-HCV i RNA HCV $\geq 1000$ IU/mL, z prawidłową dla wieku masą ciała	110	GLE/PIB (8 tyg. / 12 tyg. / 16 tyg.)	III 2017 / V 2022 / AbbVie
<b>NCT02966795</b> A Study of Glecaprevir /Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji	Dorośli (18–99 lat) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT5 lub 6 HCV, z obecnością przeciwciał przeciwko HCV i RNA wirusa $\geq 1000$ IU/mL, uprzednio nieleczeni preparatami anti-HCV lub uprzednio nieskutecznie leczeni IFN lub peglNF $\pm$ RBV lub SOF + RBV $\pm$ peglNF, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby.	80	GLE/PIB (8 tyg. / 12 tyg.)	I 2017 / X 2018 / AbbVie
<b>NCT03117569</b> Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir /Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients (SMART-C)	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> przed rekrutacją	Dorośli ( $\geq 18$ lat) z przewlekłym WZW C ( $\geq 6$ miesięcy), obecnością RNA wirusa w osoczu $\geq 10\,000$ IU/mL, zakażeni wirusem GT1–6 HCV, uprzednio nieleczeni preparatami anti-HCV, bez marskości wątroby (stadium zwłóknienia wątroby F0–3: wynik Fibroscan $< 12,5$ kPa lub APRI $< 1,0$ ), dopuszczalna koinfekcja HIV.	375	GLE/PIB (8 tyg.)	VII 2017 / XI 2018 / Kirby Institute
<b>NCT03069365</b> A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir /Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1–6 Infection and Renal Impairment (EXPEDITION-5)	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji	Dorośli (18–99 lat) z przewlekłym WZW C, obecnością w osoczu przeciwciał anti-HCV i RNA wirusa $\geq 1000$ IU/mL, z eGFR $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , w przypadku marskości wątroby bez stwierdzonego HCC	120	GLE/PIB (8 tyg. / 12 tyg. / 16 tyg.)	III 2017 / IV 2018 / AbbVie
<b>NCT03123965</b> Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir	<b>Typ:</b> rozszerzony dostęp do terapii <b>Etap:</b> w toku	Dzieci / dorośli / seniorzy (kryteria udziału ustalone indywidualnie / lokalnie)	bd	GLE/PIB	AbbVie

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / Komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia / Sponsor
<b>NCT03092375</b> Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P ± RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji	Dorośli (18–100 lat), uprzednio leczeni inhibitorem NS5A + SOF ± RBV (uprzednie leczenie musi zostać zakończone ≥1 miesiąc przed badaniem), zakażeni GT1 HCV	225	GLE/PIB (12 tyg.) vs GLE/PIB (16 tyg.) / GLE/PIB (16 tyg.) vs GLE/PIB+RBV (12 tyg.)	IV 2017 / X 2018 / University of Florida
<b>NCT02441283</b> A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530	<b>Typ:</b> nRCT (przedłużenie badania) <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli (≥18 lat), leczeni co najmniej jedną dawką GLE i/lub PIB w uprzednim badaniu fazy 2 lub 3 (w okresie <2 lat przed badaniem), którzy zakończyli okres obserwacji w poprzednim badaniu.	400	GLE/PIB <sup>a</sup>	VI 2015 / I 2020 / AbbVie
<b>NCT02634008</b> Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P (TARGET3D)	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w toku	<b>kohorta 1.</b> (OBV/PTV/r+DSV±RBV): GT1 HCV; <b>kohorta 2/3</b> (GLE/PIB): GT1–6 HCV <b>Kohorty 1–3:</b> dorośli (≥18 lat); z wykrywalnym RNA HCV > 10 000 UI/mL, bez marskości wątroby, z niedawno nabytą infekcją HCV (w okresie ostatnich 12 miesięcy); z lub bez koinfekcji HIV.	90	<b>Kohorta 1:</b> OBV/PTV/r+DSV±RBV (8 tyg.) <b>Kohorta 2:</b> GLE/PIB (6 tyg.) <b>Kohorta 3:</b> GLE/PIB (4 tyg.)	VI 2016 / XII 2020 / Kirby Institute, AbbVie
<b>NCT02939989</b> A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study (MAGELLAN-3)	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w fazie rekrutacji (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli (18–99 lat), z niepowodzeniem wirusologicznym podczas lub po leczeniu GLE/PIB w badaniu macierzystym AbbVie lub po niepowodzeniu terapią OBV/PTV/r ±DSV (wg uznania sponsora); z wyrównaną marskością wątroby (≤6 pkt wg klasyfikacji Childa-Pugha), bez HCC.	40	GLE/PIB + SOF + RBV (12 tyg. / 16 tyg.)	XI 2016 / IV 2018 / AbbVie

a) Badanie stanowiło przedłużoną obserwację pacjentów, którzy stosowali GLE/PIB we wcześniejszych badaniach. Interwencja nie była przyjmowana w trakcie badania.

## A.7. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 85.  
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

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

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

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

**Tabela 86.**  
**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?	
<b>SUMA</b>	



## A.8. Formularze do ekstrakcji danych z badania

**Tabela 87.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 88.**  
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.