ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

VOSEVI W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C, ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6 PO NIEPOWODZENIU TERAPII NS5A

[redacted]

Kraków – luty 2020

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: 12.02.2020

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted] koordynacja i nadzorowanie prac

[redacted] opracowanie strategii, włączanie i wykluczanie badań, ekstrakcja danych, metodyka, charakterystyka badań, opis wyników, wyniki opracowań wtórnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa, wnioski, ograniczenia

[redacted] włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań

[redacted] dyskusja

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

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

Kontrola obliczeń: [redacted]

Kontrola merytoryczna i korekta językowa: [redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[redacted]

[redacted]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW 6

STRESZCZENIE 11

1. WSTĘP 14

1.1. Cel analizy klinicznej 14

1.2. Definicja problemu decyzyjnego 14

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ 15

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej 15

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 15

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej 15

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy 17

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych 18

2.3.1. Strategia wyszukiwania 18

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej 18

2.4. Selekcja badań klinicznych 19

2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych 19

2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych 20

2.7. Analiza statystyczna wyników 21

2.7.1. Porównanie pośrednie 21

2.7.2. Porównanie bezpośrednie 22

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH 24

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej 24

3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych 26

3.2.1. Badania dla SOF/VEL/VOX 26

3.2.2. Badania dla SOF/VEL+RBV 32

4. STRUKTURA ANALIZY 36

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TERAPII SOF/VEL/VOX W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH 37

5.1. Wyniki analizy skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX 37

5.1.1. Skumulowany odsetek SVR (badanie III fazy) 37

5.1.2. Porównanie pośrednie SOF/VEL/VOX z komparatorem 38

5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX 42
5.2.1. Skumulowany odsetek zdarzeń niepożądanych (badanie III fazy) 42
5.2.2. Porównanie pośrednie 42

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TERAPII SOF/VEL/VOX W BADANIACH PROWADZONYCH W RAMACH RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ 45

6.1. Wyniki analizy skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX w badaniach RWD 45
6.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX w badaniach RWD 49

7. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA 51

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA 53

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 55

10. WNIOSKI KOŃCOWE 60

11. OGRANICZENIA 61

12. DYSKUSJA 63

13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE 67

14. BIBLIOGRAFIA 68

15. SPIS TABEL 72

16. SPIS RYSUNKÓW 75

ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA 76

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych 76
A.2. Dodatkowe źródła danych 77
A.3. Badania wykluczone z analizy 77

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 85

B.1. Charakterystyki badań dla SOF/VEL/VOX 85
B.1.1. Badania eksperymentalne 85
B.1.2. Badania RWD 95
B.2. Charakterystyki badań dla schematu SOF/VEL+RBV 99
B.2.1. Badania eksperymentalne 99
B.2.2. Badania RWD 102

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ 105

C.1. Badania randomizowane 105
C.2. Badania bez randomizacji 118

C.3. Opracowania wtórne 119

ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ 120

D.1. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące skuteczności 120

D.1.1. Porównanie bezpośrednie SOF/VEL/VOX z PLC 120

D.1.2. Porównanie pośrednie bez dostosowania 122

D.1.3. Wyniki badań RWD 129

D.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa 131

D.2.1. Porównanie bezpośrednie SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC 131

D.2.2. Porównanie pośrednie bez dostosowania 132

D.2.3. Wyniki badań RWD 138

ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH 140

ANEKS F. SKALE WYKORZYSTANE W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 141

ANEKS G. BADANIA KLINICZNE W TOKU 142

ANEKS H. FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE 143

H.1. Formularze do oceny wiarygodności badań 143

H.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania 152

Indeks skrótów

AASLD Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby *(American Association for the Study of Liver Diseases)*

AE Zdarzenie niepożądane *(Adverse event)*

ALT Aminotransferaza alaninowa

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AST Aminotransferaza asparaginianowa

bd Brak danych

BID Dwa razy na dobę *(łac. Bis in die)*

BMI Indeks masy ciała *(Body Mass Index)*

Bp Bezpieczeństwo

CC Wyrównana marskość wątroby *(Compensated Cirrhosis)*

ChPL Charakterystyka produktu leczniczego

CLDQ Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C *(Chronic Liver Disease Questionnaire)*

CI Przedział ufności *(Confidence interval)*

DAA Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym *(Direct-Acting Antiviral Agents)*

DCV Daklataswir

DRAE Zdarzenia niepożądane związane z lekiem *(drug-related adverse events)*

EASL Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby *(European Association for the Study of the Liver)*

EBR Elbaswir

EMA	Europejska Agencja Leków *(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)*
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii *(End of Treatment Response)*
FDA	Agencja Żywności i Leków *(Food and Drug Administration)*
GLE	Glekaprewir
GT	Genotyp
GZR	Grazoprewir
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B *(Hepatitis B Virus)*
HCC	Rak wątrobowokomórkowy *(Hepatocellular carcinoma)*
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C *(Hepatitis C Virus)*
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa *(Hepatitis C Viral RNA)*
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności *(Human Immunodeficiency Virus)*
HTA	Ocena technologii medycznych *(Health Technology Assessment)*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*
IFN	Interferon
IL28b	Interleukina 28b
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia *(Intention To Treat Analysis)*
IU	Jednostka międzynarodowa *(International unit)*
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych *(Interactive Voice Response System)*
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
LDV	Ledpisawir

LLOQ	Dolna granica oznaczalności *(Lower Limit of Quantification)*
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia *(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)*
MICD	Minimalnie istotna klinicznie różnica *(Minimal Important Clinical Difference)*
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia *(Modified Intention to Treat Analysis)*
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NATAP	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS *(National AIDS Treatment Advocacy Project)*
NC	Bez marskości *(No cirrhosis)*
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA *(National Institute for Health and Clinical Excellence)*
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. *(Number Needed to Harm)*
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. *(Number Needed To Treat)*
nRCT	Badanie nierandomizowane *(Non-Randomized Controlled Trial)*
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
OBV/PTV/r	Ombitasvir/Parytaprewir/rytonawir
OI	Okres interwencji
p.o.	Podanie doustne *(Per os)*
PegIFN	Pegylowany inferferon
PI	Inhibitory proteazy wirusowej *(Protease inhibitors)*

PIB Pibrentaswir

PLC Placebo

QD Raz na dobę
(łac. quaque die)

RB Korzyść względna
(Relative Benefit)

RBV Rybawiryna

RCT Randomizowane badanie kliniczne
(Randomized controlled trial)

RD Różnica ryzyka
(Risk difference)

RNA Kwas rybonukleinowy
(Ribonucleic acid)

RR Ryzyko względne
(Relative risk)

SAE Ciężkie zdarzenie niepożądane
(Serious adverse event)

SD Odchylenie standardowe
(Standard Deviation)

SF-36 Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia
(Medical Outcome Study Short Form 36)

SIM Symeprewir

Sk Skuteczność

SOF Sofosbuwir

SVR Trwała odpowiedź wirusologiczna
(Sustained Virologic Response)

TE Pacjenci wcześniej leczeni
(Treatment Experienced)

TVR Telaprewir

ULN Górna granica normy
(Upper Limit of Normal)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VEL Welpataswir

VOX Woksylaprewir

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)

WZW-C Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6 (GT1–6), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitoramem NS5A. W ramach analizy klinicznej schemat SOF/VEL/VOX porównano ze schematem sofosbuwir i welpataswir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF/VEL+RBV) podawanym przez 24 tygodnie.

Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i inne). W ramach analizy klinicznej poszukiwano przeglądów systematycznych, badań pierwotnych z randomizacją (RCT), a także prospektywnych, eksperymentalnych badań nierandomizowanych (nRCT) oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD).

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 1170 niepowtarzających się publikacji, spośród których do analizy klinicznej włączono 8 badań pierwotnych o charakterze eksperymentalnym, 5 badań RWD oraz 8 przeglądów systematycznych.

W 6 badaniach eksperymentalnych oceniano schemat SOF/VEL/VOX, większość z nich to wieloośrodkowe badania otwartej próby bez losowego przydziału pacjentów. Wyjątek stanowi randomizowane, podwójnie zaślepione badanie POLARIS-I oraz jednoośrodkowe badanie TRILOGY-III. Do analizy włączono także 2 badania pierwotne dla technologii referencyjnej: 24-tygodniowego schematu SOF/VEL + RBV, w tym jedno z randomizacją.

We wszystkich pracach eksperymentalanych pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek osób uzyskujących SVR12, zdefiniowany jako brak wykrywalnej wiremii po 12 tygodniach od zakończenia terapii (HCV RNA <15 IU/ml). Analizę statystyczną we włączonych badaniach przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (analiza mITT), obejmującą wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Jakość metodologiczną badań oceniono jako wysoką.

W analizie uwzględniono również 3 badania RWD dla przedmiotowej interwencji, w których opisano wyniki leczenia w zdecydowanie bardziej zróżnicowanej i obciążonej populacji w porównaniu do pacjentów uczestniczących w programie badawczym. Odnaleziono również 2 badania RWD dla komparatora, przy czym w przypadku jednego z nich w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa

terapii SOF/VEL+RBV 24 tyg. ze względu na brak możliwości oszacowania I-rzędowego punktu końcowego w przedmiotowej populacji. Jakość metodologiczną odnalezionych badań RWD oceniono na umiarkowaną (dla prac oceniających SOF/VEL+RBV 24 tyg.) do wysokiej (dla prac oceniających SOF/VEL/VOX). W badaniach RWD wykorzystywano zarówno analizę mITT/ITT (2 prace) jak i *per protocol* (3 prace).

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

Wyniki badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność SOF/VEL/VOX w terapii przewlekłego WZW-C w populacji wcześniej nieskutecznie leczonej inhibitorami NS5A, niezależnie od genotypu wirusa i obecności wyrównanej marskości wątroby. Wysoka skuteczność 12-tygodniowego cyklu terapeutycznego została udowodniona w porównaniu pośrednim bez dostosowania względem aktywnego komparatora.

Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych inhibitorami NS5A w wyniku zastosowania terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. wynosiło **96%**, a uzyskany wynik był spójny, niezależnie od obecności marskości wątroby czy genotypu wirusa, i większości subpopulacji wynosił co najmniej 95%. Średnie prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 po zastosowaniu aktualnie refundowanego 24-tygodniowego schematu SOF/VEL + RBV oszacowano na 94%, przy czym w większości subpopulacji uzyskany wynik był zbliżony jak dla terapii SOF/VEL/VOX. Największą różnicę na korzyść SOF/VEL/VOX odnotowano w przypadku subpopulacji GT3 HCV, uznanej za grupę wyjątkowo trudną do dalszego leczenia (95% vs 78%).

Skuteczność w warunkach RWD była nieco niższa od obserwowanej w badaniach eksperymentalnych, jednak wciąż na poziomie >90%. Interpretując te różnice, należy pamiętać, że wszystkie badania RWD charakteryzowały się pewnymi ograniczeniami (przede wszystkim bardziej obciążoną populacją z licznymi chorobami współistniejącymi). Dane dla schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. w badaniach RWD dostępne były wyłącznie dla 5 pacjentów i nie stanowią podstawy do przeprowadzenia wirygodnego porównania skuteczności obu schematów.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie leczonych SOF/VEL/VOX miały charakter niespecyficzny i nie prowadziły do przerwania leczenia. Uśrednione prawdopodobieństwo wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego (AE) na podstwie badań III fazy oszacowano na 78%. Dolegliwości te natomiast rzadko miały charakter ciężki (3%). Do najczęstszych należały ból głowy, biegunka oraz zmęczenie. W porównaniu pośrednim bez dostosowania stwierdzono natomiast, że w grupie leczonej SOF/VEL/VOX numerycznie niższy niż w ramieniu komparatora (SOF/VEL+RBV) był odsetek pacjentów doświadczających AE ogółem (70% vs 82%), a także ciężkich AE (3% vs 5%). Również zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii występowały częściej w grupie przyjmującej SOF/VEL+RBV przez 24 tyg. niż po zastosowaniu terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. (3% vs 1%). Ryzyko zgonu w żadnym ze schematów nie przekroczyło wartości 1%.

Wyniki badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych i nie dostarczają nowych, niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii SOF/VEL/VOX występowały rzadko i miały charakter niespecyficzny. Wśród pacjentów przyjmujących schemat alternatywny – obserwowane zdarzenia (anemia, bezsenność, zmeczenie) prawdopodobnie wynikały ze znanego, niekorzystnego profilu samej RBV.

Jakość życia

Stosowanie terapii SOF/VEL/VOX miało pozytywny wpływ na jakość życia ocenianą w skalach SF-36 oraz CLDQ-HCV w odniesieniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. W grupach, w których stosowano SOF/VEL/VOX istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano zarówno w odniesieniu do zdrowia fizycznego, jak i emocjonalnego. Poprawy nie obserwowano natomiast u pacjentów stosujących PLC. Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia dla komparatora.

Wnioski końcowe

SOF/VEL/VOX jest pangenotypowym lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, a jego wysoką skuteczność udowodniono również u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem inhibitorów NS5A, dla których obecnie dostępna jest jedynie 24-tygodniowa terapia z wykorzystaniem RBV.

Schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów po nieskuteczności NS5A cechuje się wysoką skutecznością wirusologiczną niezależnie od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz rodzaju wcześniejszego leczenia, a większość obserwowanych w trakcie terapii zdarzeń niepożądanych ma charakter niespecyficzny. W porównaniu z aktualnie dostępnym schematem w polskiej praktyce klinicznej (SOF/VEL+RBV 24 tyg.) zapewnia porównywalną skuteczność w odniesieniu do większości genotypów HCV oraz być może wyższą w zakresie GT3 HCV. Jednocześnie wyeliminowanie z terapii RBV oraz skrócenie okresu leczenia z tym związane przyczyniają się do poprawy profilu bezpieczeństwa, redukcji ryzyka AE ogółem oraz ryzyka poszczególnych rodzajów zdarzeń, w tym w szczególności anemii.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6 (GT1–6), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

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, stanowiącej osobny dokument [1].

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar		Definicja
Populacja		Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C zakażeni GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A
Oceniana interwencja		SOF/VEL/VOX w dawce odpowiednio 400/100/100 mg doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL (12 tyg.)
Komparatory		• Komparator główny: SOF/VEL w dawce 400/100 mg w skojarzeniu z RBV doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL (24 tyg.)
Punkty końcowe	**Analiza skuteczności**	• trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12), • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby, • jakość życia: SF-36 (PCS, MCS), CLDQ-HCV
	Analiza bezpieczeństwa	• działania niepożądane ogółem, • ciężkie działania niepożądane ogółem, • działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, • działania niepożądane związane z leczeniem, • zgony, • wybrane działania niepożądane: ○ anemia, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność, świąd.

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 i wykluczenia badań klinicznych do/z 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 ocenę odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) 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 marskość wyrównana) po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorem NS5A.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji łącznej, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii oraz genotypu wirusa, gdyż w większości badań dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowano bez podziału na podgrupy. Podejście takie można uznać za uzasadnione merytorycznie, gdyż dotychczas nie wykazano zależności pomiędzy profilem bezpieczeństwa DAA a rodzajem wcześniejszej terapii czy genotypem HCV.

Interwencja

SOF w dawce 400 mg stosowany w skojarzeniu z VEL w dawce 100 mg oraz VOX w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) (Tabela 2):

Tabela 2.
Zarejestrowane schematy terapeutyczne SOF/VEL/VOX w populacji po niepowodzeniu DAA (w tym po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A)

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
Wszystkie genotypy	12 tyg.	12 tyg.

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

Komparatory

Komparatorem w ramach oceny technologii medycznej w docelowej populacji będzie terapia refundowana w Polsce SOF/VEL w dawce 400/100 mg, dla której zapisy ChPL dopuszczają jej stosowanie po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A z zaleceniem wydłużenia leczenia do 24 tygodni i skojarzeniu z RBV.

Tabela 3.
Zarejestrowane schematy terapeutyczne SOF/VEL+RBV w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
Wszystkie genotypy	24 tyg.	24 tyg.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
  - odpowiedź wirusologiczna:
    - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) – I rzędowy punkt końcowy
    - przełom wirusologiczny,
    - nawrót choroby,
    - jakość życia:
      - SF-36:
        - PCS
        - MCS
      - CLDQ-HCV

- **Bezpieczeństwo:**
  - działania niepożądane ogółem,
  - ciężkie działania niepożądane ogółem,
  - działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
  - działania niepożądane związane z leczeniem,
  - zgony,
  - wybrane działania niepożądane:
    - anemia, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność, świąd.

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,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność SOF/VEL/VOX w rzeczywistej praktyce klinicznej – warunkiem włączenia badań obserwacyjnych dla technologii referencyjnych było odnalezienie badań tego typu dla SOF/VEL/VOX.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów – abstrakty konferencyjne uwzględniano wyłącznie w przypadku, gdy stanowiły one uzupełnienie do publikacji pełnotekstowej.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania, w których populację stanowili:
  - pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom,
  - aktywni narkomani,
  - pacjenci po przeszczepie nerek lub ze wskazaniami do przeszczepu,
  - pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby,
- badania, w których liczba pacjentów była mniejsza niż 10 osób lub w którym ocenianą interwencje/komparator przyjmowało <5 osób .

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz komparatora. 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 (KC). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 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:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),

- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (CCO, NATAP, HCV-Trials),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, NICE, IQWIG)[1]
- stronę producenta leku (Gilead).

Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. Aneks A). Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 12 lutego 2020 r.

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (KC, MMa). 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 tych samych dwóch analityków (KC, MMa). 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 (MM).

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

2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration [3]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji

[1] Poszukiwano danych wyłącznie nt. ocenianej interwencji

zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4, 5] Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (KC, MM), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu (Rozdz. H.1).

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [6]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną 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 (Rozdz. H.1).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR II (formularz przedstawiono w Aneksie H.1) [7].

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie pierwotne 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 wiremią, odsetek osób z marskością),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (KC) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 0). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez kolejnego analityka (EŁ).

W razie rozbieżności danych między publikacją główną, a dodatkowymi źródłami danych (clinicaltrials.gov, abstrakty i prezentacje konferencyjne), prezentowano dane z publikacji głównej.

2.7. Analiza statystyczna wyników

Dla każdego z badań wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie zdarzenia. W pierwszej kolejności korzystano z wyników odnoszących się do populacji ITT, a w sytuacji ich braku – korzystano z innych dostępnych danych, o mniejszej wiarygodności.

2.7.1. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania bezpośredniego SOF/VEL/VOX z komparatorem (SOF/VEL + RBV, 24 tyg.) przeprowadzono wnioskowanie pośrednie w tym zakresie. Ze względu na brak badań porównujących oceniane interwencje ze wspólnym komparatorem, jak również z powodu licznych ograniczeń metodologicznych uwzględnionych prac, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, które polega na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw wystąpienia danego punktu końcowego.

Skuteczność analizowano w ujęciu pangenotypowym oraz z podziałem na poszczególne genotypy HCV. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono bez względu na genotyp HCV oraz wcześniejsze leczenie DAA, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Dodatkowo, zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo analizowano osobno wśród pacjentów bez marskości wątroby, z wyrównaną marskością wątroby, jak i bez względu na marskość.

Dane po transformacji FT zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych. Hipotezą zerową był brak heterogeniczności pomiędzy badaniami, zaś hipoteza alternatywna zakładała istnienie heterogeniczności. Uzyskanie wartości p w teście Q poniżej 0,1 ($p < 0,1$) pozwalało na odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej. W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie wyniku testu Q (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (*fixed effect model*) odwrotnej wariancji. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację przy użyciu modelu efektów losowych DerSimonian-Laird (*random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2. [redacted]

[redacted]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010 i 2013.

2.7.2. Porównanie bezpośrednie

Porównanie bezpośrednie ocenianej interwencji w oparciu o dane z najwyższego poziomu wiarygodności – tj. wyniki badań z randomizacją – możliwe było wyłącznie względem placebo, które z formalnego punktu widzenia nie stanowi komparatora. Tym niemniej w toku prac nad analizą zdecydowano o zaprezentowaniu tych wyników dla potwierdzenia faktycznej skuteczności przedmiotowej interwencji.

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych, umożliwiających porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a PLC, wyniki obliczeń przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH).

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 (jeśli dostępne).

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).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej (12.02.2020 r.) odnaleziono łącznie 1828 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). W wyniku wstępnej selekcji odnalezionych dowodów naukowych, w oparciu o tytuły oraz abstrakty, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 190 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło ostatecznie 41 prac.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 13 badań pierwotnych opisanych w 33 publikacjach oraz 8 przeglądów systematycznych odnoszących się do skuteczności i/lub bezpieczeństwa SOF/VEL/VOX lub SOF/VEL+RBV w populacji pacjentów leczonych wcześniej DAA, w tym inhibitorami NS5A (Rysunek 1, Tabela 4).

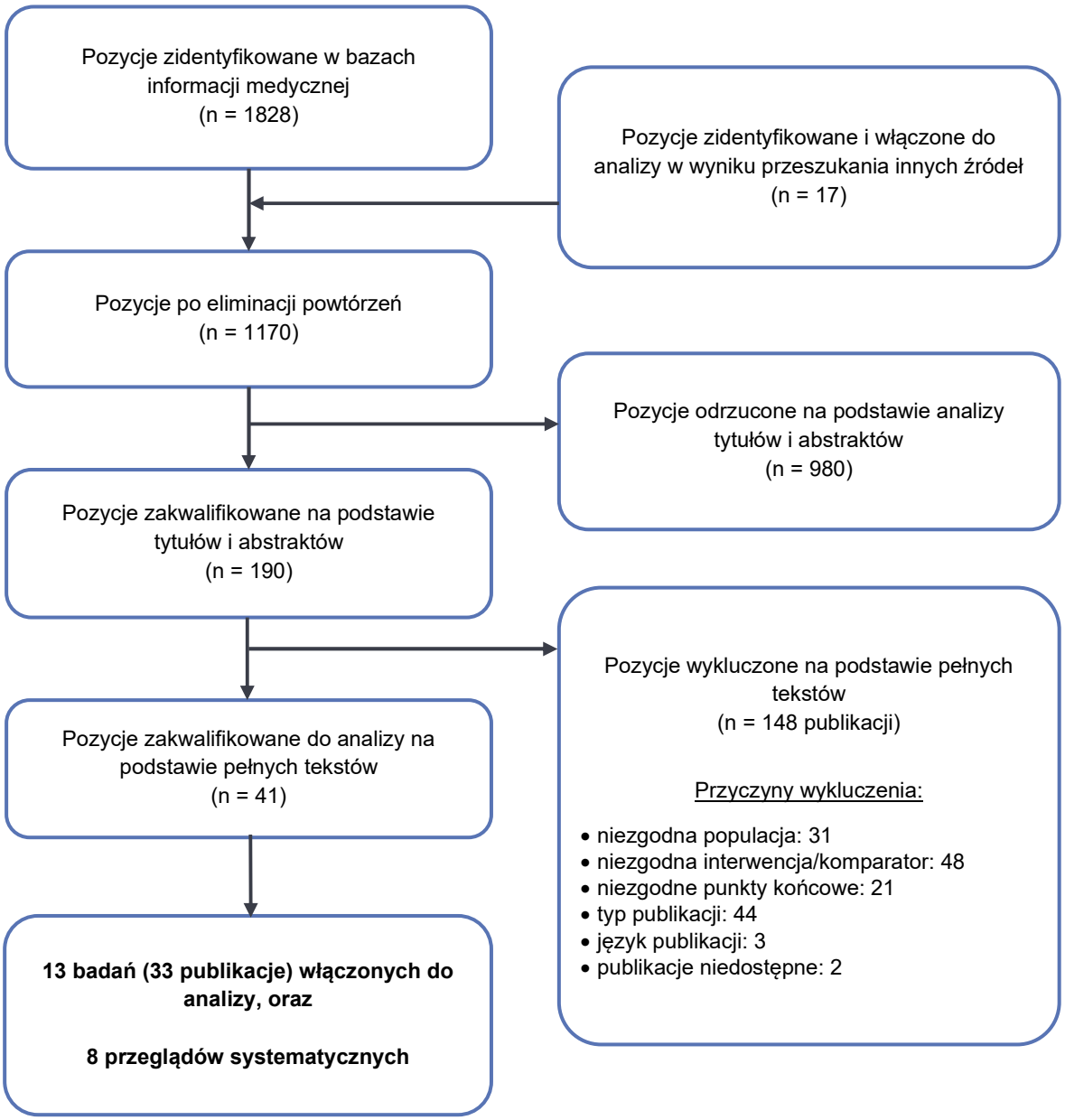
Tabela 4.
Zestawienie badań włączonych do analizy

Lp.	Badanie	Włączone ramiona/schematy	Ref.
Badania eksperymentalne			
1.	**POLARIS-I**	SOF/VEL/VOX 12 tyg. PLC->SOF/VEL/VOX 12 tyg.[a]	[10–20]
2.	**TRILOGY-III**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[21–24]
3.	**GS-US-367-1168**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[25, 26]
4.	**GS-US-367-1169**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[27, 28]
5.	**RESOLVE**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[29, 30]
6.	**Ruane 2019**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[31–33]
7.	**Gane 2017**	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	[34–36]
8.	**Izumi 2018**	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	[37]
Badania RWD			
1.	**Belperio 2019**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[38]
2.	**Llaneras 2019**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[39]
3.	**Pearlman 2019**	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	[40]
4.	**Bwa 2019**[b]	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	[41]
5.	**GEHEP-004**	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	[42]
Przeglądy systematyczne			
1.	**Childs-Kean 2019**	ND	[43]
2.	**Djambazow 2019**	ND	[44]

Lp.	Badanie	Włączone ramiona/schematy	Ref.
3.	**Fathi 2017**	ND	[45]
4.	**Gimeno-Ballester 2017**	ND	[46]
5.	**Martin 2017**	ND	[47]
6.	**Mettikanont 2019**	ND	[48]
7.	**Chahine 2018**	ND	[49]
8.	**Li 2017**	ND	[50]

a) Pacjenci przyjmowali PLC przez 12 tyg., następnie wszyscy przyjmowali SOF/VEL/VOX 12 tyg.
b) w związku z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+RBV 24 tyg;

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.2.1. Badania dla SOF/VEL/VOX

Odnaleziono łącznie 9 badań (w tym 6 badań eksperymentalnch oraz 3 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A. Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych prac wraz z zestawieniem tabelarycznym (Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1 i Aneks C).

3.2.1.1. Badania eksperymentalne

POLARIS-I – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX w porównaniu do PLC. W badaniu uczestniczyli pacjenci z przewlekłym WZW-C zakażeni GT1–6 HCV, przy czym losowemu przydziałowi do grup poddano wyłącznie pacjentów zakażonych GT1 HCV, pozostali (GT2-6) byli w sposób arbitralny przypisani do ramienia SOF/VEL/VOX. Do badania włączano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej obejmującej schematy zawierające inhibitory NS5A (w tym ledipaswir – 51%, daklataswir – 27%, ombitaswir – 11%, velpatasvir – 7%, elbaswir – 3%, samataswir – 2%, pibrentasvir – 1%), niezależnie od obecności wyrównanej marskości wątroby. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją względem marskości wątroby. Badanie opisano jako podwójnie zaślepione, a zastosowaną metodę zaślepienia uznano za poprawną – podawano PLC identyczne z SOF/VEL/VOX. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (SVR12) testowano hipotezę *superiority* względem predefiniowanego progu prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 85% (oszacowanego na podstawie badań fazy II). W badaniu uczestniczyło łącznie 415 pacjentów (263 chorych w grupie SOF/VEL/VOX i 152 w grupie PLC), z których 42% miało wyrównaną marskość wątroby (46% i 34% odpowiednio). Spośród pacjentów leczonych SOF/VEL/VOX u 150 osób stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 5 – GT2 HCV, u 78 – GT3 HCV, u 22 – GT4 HCV, u 1 – GT5 HCV, u 6 – GT6 HCV, z kolei w grupie PLC stwierdzono 150 zakażeń GT1 HCV i 2 GT6 HCV. Po 4 tygodniach od zakończenia terapii, pacjenci przyjmujący PLC mieli możliwość kontynuacji badania, w ramach którego otrzymywali aktywną terapię SOF/VEL/VOX, stąd dla ramienia PLC wystąpienie SVR oceniano tylko do 4. tygodnia (SVR4) po przyjęciu ostatniej dawki leczenia, nie wydaje się to jednak zaburzać wiarygodności badania ze względu na brak efektu placebo w tej jednostce chorobowej. Czas zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa nie różnił się natomiast pomiędzy ocenianymi ramionami. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji

podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 6).

TRILOGY-III – randomizowane, jednoośrodkowe badanie otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii schematem SOF/VEL/VOX ± RBV. Do badania kwalifikowano pacjentów zakażonych GT1 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (bez marskości lub z marskością wyrównaną) stosujących wcześniej nieskutecznie schematy zawierające co najmniej 1 DAA (NS3/4A, NS5A lub NS5B) ±RBV ±PegIFN. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją względem stosowania inhibitorów NS5A oraz marskości wątroby. Z uwagi na brak rejestracji schematu z RBV, kryteria włączenia do analizy spełniła tylko jedna grupa (schemat 12-tygodniowy). Dodatkowo, z uwagi na kryteria włączenia do niniejszej analizy, w części dotyczącej skuteczności terapii, uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. W badaniu uczestniczyło 49 pacjentów, przy czym schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. stosowało 24 chorych, spośród których 46% miało stwierdzoną marskość wątroby oraz 42% było wcześniej leczonych NS5A. W badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 6).

GS-US-367-1168 – nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów SOF/VEL i VOX u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1. W ramach badania wyodrębniono dwie kohorty, pierwszą skupiającą pacjentów wcześniej nieleczonych i drugą – gromadzące pacjentów po niepowodzeniu monoterapii NS5A lub ≥2 klas DAA. W obrębie kohort w zależności od obecności marskości wątroby pacjentów przydzielano do różnych schematów SOF/VEL i VOX. W kohorcie 1 pacjenci stosowali SOF/VEL i VOX w schemacie 6- lub 8-tygodniowym, natomiast w kohorcie 2 – w schemacie 12-tygodniowym. Z uwagi na brak rejestracji schematów 6-tygodniowych i schematów 8-tygodniowych w populacji z marskością, oraz kryteria włączenia dotyczące populacji, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z kohorty 2 (schematy 12-tygodniowe SOF/VEL/VOX: 31 pacjentów bez marskości wątroby i 32 chorych z marskością wątroby). Dodatkowo, w części dotyczącej skuteczności terapii, uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) obejmującą wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

GS-US-367-1169 – nierandomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+VOX u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1. W ramach badania wyodrębniono dwie kohorty, pierwszą skupiającą pacjentów wcześniej nieleczonych i drugą – gromadząca pacjentów po niepowodzeniu DAA. W obrębie kohort,

w zależności od obecności marskości wątroby, pacjentów przydzielano do różnych schematów SOF/VEL i VOX. W kohorcie 1 pacjenci stosowali SOF/VEL i VOX w schemacie 6- lub 8-tygodniowym, natomiast w kohorcie 2 – w schemacie 12-tygodniowym. Z uwagi na brak rejestracji schematu 6-tygodniowego, oraz kryteria włączenia dotyczące populacji, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wszystkie grupy z kohorty 2 (schematy 12-tygodniowe SOF/VEL/VOX: 36 pacjentów bez marskości wątroby i 29 z marskością wątroby). Dodatkowo, w niniejszej analizie, w części dotyczącej skuteczności terapii, uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) obejmującą wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

RESOLVE – wieloośrodkowe badanie pilotażowe fazy IIb otwartej próby zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów z GT1 WZW C, wcześniej leczonych DAA niezależnie od ich statusu koinfekcji HIV i/lub HBV. W badaniu uwzględniono dorosłych, którzy nie uzyskali SVR w wyniku wcześniej przyjmowanej terapii DAA (14% chorych przyjęło >1 terapie DAA; rekrutowano w tym chorych z niską adherencją do wcześniejszego leczenia oraz osoby, które porzuciły terapię). Większość badanych stanowili pacjenci rasy czarnej. Głowne kryteria wykluczenia z badania stanowiła niewyrównana marskość wątroby. Terapię SOF/VEL/VOX stosowano przez 12 tygodni. Do badania włączano 77 pacjentów z następującym rozkładem genotypów: GT1a – 75% oraz GT1b – 25%. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) obejmującą wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W niniejszym opracowaniu, w części dotyczącej skuteczności terapii, uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

Ruane 2019 – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie eksperymentalne zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów wcześniej leczonych DAA z przewlekłym WZW C. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy nie uzyskali SVR w wyniku wcześniej przyjmowanej terapii SOF/VEL/VOX przez 8 tyg. lub SOF/VEL przez 12 tyg. w ramach badań POLARIS 2–4 bądź pacjentów przyjmujących inne schematy DAA w ramach innych badań sponsorowanych przez Gilead. W badaniu uwzględniano pacjentów, którzy przestrzegali protokołu i uczestniczyli we wszystkich wizytach kontrolnych wcześniejszych badań. Terapię SOF/VEL/VOX stosowano przez 12 tygodni. Do badania włączano 31 pacjentów z następującym rozkładem genotypów: GT1a – 48%, GT1b – 13%, GT2 – 6%; GT3 – 26%, GT4 – 3% oraz GT5 – 3%. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) obejmującą wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

3.2.1.2. Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Belperio 2019 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność stosowania schematu SOF/VEL/VOX w populacji pacjentów wcześniej leczonych DAA. Badanie oparto na danych z rejestru weteranów wojennych USA. Terapię SOF/VEL/VOX stosowano w schemacie 12-tygodniowym. Z badania wykluczono pacjentów po przeszczepie wątroby. Do badania zakwalifikowano 573 osoby z następującym rozkładem genotypów: GT1a – 69%, GT1b - 17%, GT2 – 3%, GT3 – 9% oraz GT4 – 2%. W niniejszej analizie, w ocenie I-rzędowego PK oraz tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A (głównie LDV/SOF i SOF/VEL), którzy stanowili zdecydowaną większość populacji ocenianej w badaniu (z wyjątkiem 1 pacjenta z GT2 oraz 5 pacjentów z GT3), w pozostałych przypadkach wyniki dla populacji mieszanej ze względu na historię leczenia NS5A zostały oznaczone odpowiednim przypisem Należy zaznaczyć, iż populacja uwzględniona w badaniu była znacznie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do populacji z badań klinicznych (pacjenci z historią HCC w wywiadzie – 4%, konifkecją HIV – 3% czy cukrzycą – 36%) a przy tym - mocno zróżnicowana. Dodatkowo, u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) stwierdzono występowanie niewyrównanej marskości wątroby w wywiadzie, co stanowi przeciwwskazanie do stosowania przedmiotowej interwencji. Jak zaznaczają jednak autorzy publikacji mediana czasu, jaki minął od rozpoznania zdekompensowanej marskości wątroby, wynosiła 517 dni, i należy się spodziewać, iż stan chorych uległ poprawie na tyle, żeby zakwalifikować ich do leczenia SOF/VEL/VOX, stąd pracę tę uznano za spełniającą zadane kryteria włączenia i niespełniającą żadnego z kryteriów wykluczenia. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) odnoszącą się do wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wyniki SVR (w tym z uwzględnieniem chorych, którzy przerwali terapię). Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

Llaneras 2019 – prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SOF/VEL/VOX w populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapi DAA w Hiszpanii. Terpaię SOF/VEL/VOX stosowano w schemacie 12-tygodniowym. Do badania włączono 137 pacjentów o następującym rozkładzie genotypów: GT1a – 22%, GT1b – 39%, GT2 – 5%, GT3 – 22% oraz GT4 – 10%. W badaniu uczestniczyli pacjenci z historią HCC w wywiadzie (7% próby) po przebytym przeszczepie wątroby (6%) oraz z koinfekcją HIV (4%). Analizę statystyczną przeprowadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie i dla których dostępne były dane dla 12 tyg. okresu obserwacji po jego zakończeniu, co odpowiada analizie *per protocol*. W niniejszym opracowaniu, w części dotyczącej skuteczności terapii, w ocenie I-rzędowego PK oraz tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A, w pozostałych przypadkach wyniki dla populacji mieszanej ze względu na historię leczenia NS5A zostały oznaczone odpowiednim przypisem. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

Pearlman 2019 – prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów po niepowodzeniu terapii GLE/PIB. Terapię SOF/VEL/VOX stosowano w schemacie 12-tygodniowym. W badaniu nie uwzględniano pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (aktualnie bądź w wywiadzie) oraz z koinfekcją HIV i/lub HBV. Do badania włączono 31 pacjentów o następującym rozkładzie genotypów: GT1a – 42% oraz GT3 - 58%. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

Tabela 5.
Skrócona charakterystyka badań/ ramion SOF/VEL/VOX i PLC włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka badania (faza)	Ramię/ schemat leczenia[a]	N pts (N)	Odsetek pts z genotypem (%)							HCV/HIV (% pts)	Marskość[b] (% pts)	HCC[c] (% pts)	Przeszczep wątroby (% pts)	Wcześniejsze leczenie (% pts)	
				GT1a	GT1b	GT1 inne	GT2	GT3	GT4	GT5/6					DAA	NS5A
Badania eksperymentalne																
POLARIS-I [10–19]	RCT (III)	PLC	152	77	20	1	0	0	0	1	0	34	0	0	100	>99
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	263	38	17	2	2	30	8	3	0	46	0	0	100	>99
TRILOGY-III [21–24]	RCT (II)	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	24	88	12	0	0	0	0	0	0	46	0	0	100	42
GS-US-367-1168 [25, 26]	nRCT (II)	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	32	75	25	0	0	0	0	0	0	100	0	0	100	53
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	31	87	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	39
GS-US-367-1169 [27, 28]	nRCT (II)	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	36	0	0	0	36	50	11	3	0	0	0	0	53	14
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	29	0	0	0	28	59	10	3	0	100	0	0	66	3
RESOLVE [29, 30]	nRCT (II)	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	77	75	25	0	0	0	0	0	22	bd	0	0	100	99
Ruane 2019 [31–33]	nRCT (bd)	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	31	48	13	0	6	26	3	3	0	48	0	0	100	100
Badania RWD																
Belperio 2019 [38]	RWD	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	573	69	17	0	3	9	2	0	3	35	4	0	100	99
Llaneras 2019 [39]	RWD	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	137	22	39	2	5	22	10	0	4	34	7	6	100	98
Pearlman 2019 [40]	RWD	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	31	42	0	0	0	58	0	0	0	58	bd	0	100	100

a) Uwzględnione w niniejszej analizie;
b) Wyrównana;
c) W wywiadzie.

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SOF/VEL/VOX w skali Cochrane (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
POLARIS-I	N	N	N	N	N	N
TRILOGY-III	PW	N	N	N	N	PW

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzezenia
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
Domena 3: Kompletność danych;
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

3.2.2. Badania dla SOF/VEL+RBV

Łącznie odnaleziono 4 badania (w tym 2 badania eksperymentalne oraz 2 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych prac wraz z zestawieniem tabelarycznym (Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (Aneks B.2 i Aneks C).

3.2.2.1. Badania eksperymentalne

Izumi 2018 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+RBV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, co jednocześnie zapewnia jego prawidłowe ukrycie. Proces randomizacji uwzględniał stratyfikację ze względu na występowanie marskości wątroby oraz genotyp HCV. Do badania włączono 117 pacjentów wcześniej leczonych DAA z GT 1 lub 2 HCV, którzy zostali poddani terapii SOF/VEL w dawce 400/100 mg i RBV w dawce uzależnionej od masy ciała (600–1000 mg w dawce podzielonej) przez 12 lub 24 tyg. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniły jedynie ramiona, w których stosowano 24-tygodniową terapię (SOF/VEL+RBV24) zarejestrowanym schematem w populacji z GT1 HCV (n=48) oraz GT2 (n=3) po niepowodzeniu terapii inhibitorem NS5A. Spośród włączonych do niniejszej analizy pacjentów z GT1 HCV 38% miało skompensowaną marskość wątroby. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Gane 2017 – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+RBV. Do badania włączono 69 pacjentów wcześniej leczonych DAA z GT 1-3 HCV (przy czym kryterium włączenia do badania stanowili pacjenci z GT1-6), którzy zostali poddani terapii SOF/VEL w dawce 400/100 mg i RBV w dawce uzależnionej od masy

ciała (<75 kg = 1000 mg; ≥75 kg = 1200 mg) przez 24 tyg. (SOF/VEL+RBV24). Pacjenci byli wcześniej leczeni DAA w ramach 3 badań klinicznych fazy II oceniających terapię SOF+VEL±RBV oraz jednego badania II fazy, oceniającego terapię SOF/VEL+VOX. Spośród włączonych pacjentów 26% miało skompensowaną marskość wątroby, a rozkład poszczególnych gentypów wyglądał następująco: GT1a – 46%, GT1b – 7%, GT2 – 20% oraz GT3 – 26%. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

3.2.2.2. Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Bwa 2019 – jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematami SOF/VEL u pacjentów z przewlekłym WZW C, wcześniej nieleczonych bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA lub interferonem. W związku z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A w odniesieniu do oceny I-rzędowego PK, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+RBV 24 tyg. Schemat SOF/VEL+RBV 24 tyg., zarezerwowany dla chorych wcześniej leczonych DAA, przyjmowało 41 pacjentów z następującym rozkładem genotypów: GT1a – 2%, GT1b – 10%, GT3 – 39% oraz GT6 – 49%. SOF/VEL podawano w dawce 400/100 mg QD, natomiast 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). Preparaty SOF/VEL stsowane w ośrodku to preparaty generyczne (Sofosvel, Velso oraz Vel-fos). Analizę statystyczną przeporwadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie oraz dla których dostępne były dane dot. SVR12, co odpowiada analizie *per protocol* (PP) Jakość metodologiczną badania oceniono na 5/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

GEHEP-004 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne zaprojektowane w celu oceny częstości występowania mutacji RAS u pacjentów z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z użyciem NS5A oraz do oceny skuteczności ponownej terapii DAA dobieranej z uwzględnieniem wykrytych RAS. Do badania włączono łącznie 342 pacjentów, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 5 pacjentów, u których zastosowano reterapię schematem SOF/VEL+RBV 24 tyg. Analizę statystyczną przeporwadzono wśród pacjentów którzy ukończyli leczenie i dla których dostępne były dane dotyczące SVR12, czyli *per prtocol* (PP). Jakość metodologiczną badania oceniono na 5/8 punktów w skali NICE (Aneks Rozdz. C.2).

Tabela 7.
Skrócona charakterystyka badań/ ramion SOF/VEL+RBV włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka badania (faza)	Ramię/ schemat leczenia[a]	N pts (N)	Odsetek pts z genotypem (%)							HCV/HIV (% pts)	Marskość[b] (% pts)	HCC[c] (% pts)	Przeszczep wątroby (% pts)	Wcześniejsze leczenie (% pts)	
				GT1a	GT1b	GT1 inne	GT2	GT3	GT4	GT5/6					DAA	NS5A
Badania eksperymentalne																
Gane 2017 [34–36]	nRCT (II)	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	69	46	7	0	20	26	0	0	0	26	0	bd	100	100
Izumi 2018 [37, 51]	RCT (III)	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	48	2	98	0	0	0	0	0	0	38	bd	bd	100	100
			12	0	0	0	100	0	0	0	0	25	bd	bd	100	25
Badania RWD																
Bwa 2019 [41]	RWD	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	41	2	10	0	0	39	0	49	0	32	2	bd	100	93
GEHEP-004 [42]	RWD	SOF/VEL+RBV 24 tyg.[d]	342	37	23	0	3	13	0	0	41	49	bd	bd	100	100

a) Uwzględnione w niniejszej analizie;
b) Wyrównana;
c) W wywiadzie;
d) Schemat stosowany wyłącznie u 5 pacjentów. Charakterystyka przedstawiona dla całej kohorty.

Tabela 8.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SOF/VEL+RBV w skali Cochrane (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
Izumi 2018	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzezenia
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
Domena 3: Kompletność danych;
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

4. Struktura analizy

W ramach niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności zaprezentowano dowody naukowe odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa SOF/VEL/VOX w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A, uwzględniając:

- skumulowany odsetek zdarzeń z badań III fazy (skuteczność: Rozdz. 5.1.1, bezpieczeństwo: Rozdz. 5.2.1),
- porównanie pośrednie metodą jakościową z komparatorem wskazanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 5.1.2 oraz 5.2.2)
- dane zebrane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Rozdz. 6.1 oraz Rozdz. 6.2).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w pierwszej kolejności w ujęciu pangenotypowym, natomiast w formie uzupełnienia (tam, gdzie było to możliwe) w podgrupach wyodrębnionych w zależności od genotypu HCV, marskości wątroby, szczegółów dotyczących wcześniejszej terapii oraz obecnej mutacji RAS. Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników.

Na potrzeby niniejszej analizy dokonano również oceny wpływu terapii SOF/VEL/VOX oraz technologii referencyjnych na jakość życia leczonych pacjentów (Rozdz. 7). Ze względu na ograniczoną dostępność danych uwzględniono dane niezależnie od marskości wątroby czy dotychczasowego leczenia, co skutkuje tym, iż w niektórych przypadkach jakość życia mogła zostać oceniona w szerszej populacji niż zarejestrowana.

W analizie głównej przedstawiono wyłącznie podstawowe opisy badań, wyniki obliczeń (SVR12[2], bezpieczeństwo, jakość życia) oraz wnioski, podczas gdy szczegółowe wyniki pozyskane z pojedynczych prac oraz ocenę pozostałych punktów końcowych (nawrót oraz przełom wirusologiczny) zebrano w Aneksie (Aneks D).

[2] Wyjątek stanowiło zestawienie wyników dla porównań bezpośrednich, w których zaprezentowano wszystkie oceniane punkty końcowe.

5. Wyniki analizy klinicznej dla terapii SOF/VEL/VOX w badaniach eksperymentalnych

5.1. Wyniki analizy skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX

5.1.1. Skumulowany odsetek SVR (badanie III fazy)

W populacji pacjentów nieskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory NS5A prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 oszacowano na 96% po zastosowaniu schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. w ramach badania POLARIS-I (skumulowany odsetek pacjentów z ramienia leczonych aktywnie oraz pacjentów z ramienia PLC, u których rozpoczęto aktywną terapię).

Analiza warstwowa wykazała, iż niezależnie od genotypu wirusa, marskości wątroby, rodzaju wcześniejszej terapii oraz obecności mutacji RAS, zastosowanie terapii SOF/VEL/VOX wiązało się z wysokim prawdobieństwem uzyskania SVR12, utrzymującym się na poziomie 95–100%. Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentów z GT4 HCV, w której prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 było numerycznie niższe (91%), aczkolwiek może być związane z niską liczebnością tej próby (Tabela 9).

Tabela 9.
Skuteczność SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A ogółem oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV, obecność marskości, rodzaj wcześniejszego leczenia oraz mutację RAS

Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy		Wynik łączny	
		n/N	SVR12	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
GT					
Ogółem	POLARIS-I	253/263	96%	396/410 (97)	96% [94%; 98%]
		143/147[a]	97%		
GT1	POLARIS-I	146/150	97%	287/295 (97)	97% [95%; 99%]
		141/145[a]	97%		
GT1a	POLARIS-I	97/101	96%	206/214 (96)	96% [93%; 98%]
		109/113[a]	96%		
GT1b	POLARIS-I	45/45	100%	75/75 (100)	99% [96%; 100%]
		30/30[a]	100%		
GT2[b]	POLARIS-I	5/5	100%	5/5 (100)	96% [65%; 96%]
GT3	POLARIS-I	74/78	95%	74/78 (95)	95% [89%; 99%]

Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy		Wynik łączny	
		n/N	SVR12	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
GT4[b]	POLARIS-I	20/22	91%	20/22 (91%)	91% [75%, 100%]
GT5[b]	POLARIS-I	1/1	100%	9/9 (100)	94% [73%; 100%]
GT6[b]	POLARIS-I	6/6	100%		
		2/2[a]	100%		
Marskość					
NC	POLARIS-I	140/142	99%	235/240 (98)	98% [95%; 99%]
		95/98[a]	97%		
CC	POLARIS-I	113/121	93%	161/170 (95)	95% [91%; 98%]
		48/49[a]	98%		
Wcześniejsze leczenie					
NS5A+NS5B	POLARIS-I	151/161	94%	224/237 (95)	94% [91%; 97%]
		73/76[a]	96%		
NS5A+NS3/4A±NS5B	POLARIS-I	83/83	100%	143/144 (99)	99% [97%; 99%]
		60/61[a]	98%		
NS5A+inne	POLARIS-I	18/18	100%	27/27 (100)	98% [90%; 100%]
		9/9[a]	97%		
Mutacja RAS					
Brak	POLARIS-I	42/43	98%	56/57 (98)	98% [92%; 100%]
		14/14[a]	100%		
NS3 lub NS5A	POLARIS-I	199/205	97%	326/336 (97)	97% [95%; 99%]
		127/131[a]	97%		
Tylko NS3	POLARIS-I	9/9	100%	19/19 (100)	98% [87%; 100%]
		10/10[a]	100%		
Tylko NS5A	POLARIS-I	120/124	97%	179/184 (97)	97% [94%; 99%]
		59/60[a]	98%		
NS3 i NS5A	POLARIS-I	70/72	97%	128/133 (96)	96% [92%; 99%]
		58/61[a]	95%		
Inna	POLARIS-I	12/12	100%	12/12 (100)	98% [84%; 98%]

a) PLC->SOF/VEL/VOX 12 tyg.
b) Ze względu na stosunkowo małą liczbę pacjentów z GT2, 4, 5,6 wyniki w tych populacjach należy traktować wyłącznie eksploracyjnie.

5.1.2. Porównanie pośrednie SOF/VEL/VOX z komparatorem

Odnaleziono 8 badań umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV

Schemat	Nazwa handlowa (okres terapii w tyg.)	N pacjentów	Liczba badań	Ref.
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Vosevi (12)	562	6	[10, 21, 25, 27, 29, 31]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Epclusa + RBV (24)	120	2	[34, 37]

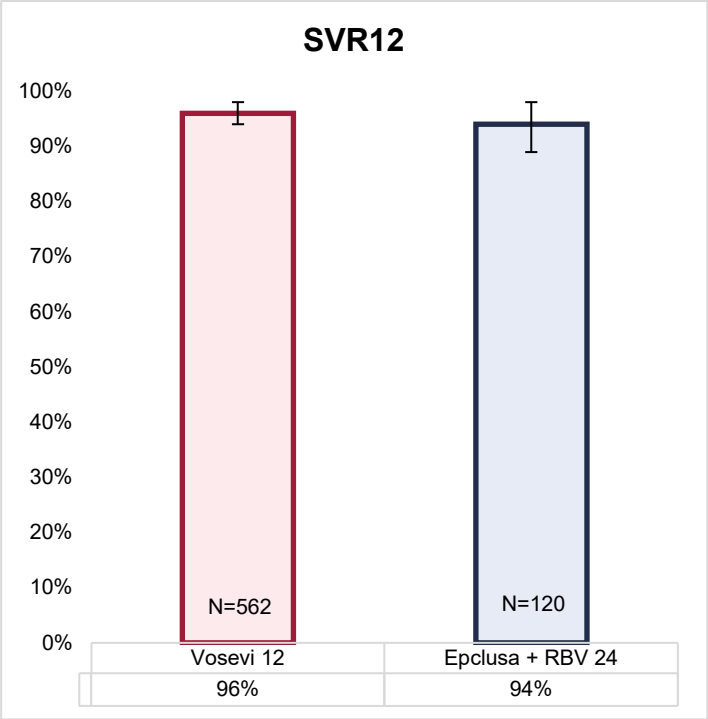
W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 oszacowano na 96%, podczas gdy w ramieniu SOF/VEL+RBV 24 tyg wynosiło ono 94% (Rysunek 2).

Skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. była wysoka (>91%) dla każdego z genotypów, a także niezależnie od obecności marskości wątroby (95–98%). W większości subpopulacji skuteczność SOF/VEL/VOX 12 tyg. numerycznie była nieznacznie wyższa niż w ramieniu komparatora (Rysunek 3, Rysunek 4). Największą różnicę na korzyść SOF/VEL/VOX 12 tyg. odnotowano w populacji zakażonej GT3 HCV (95% vs 78%).

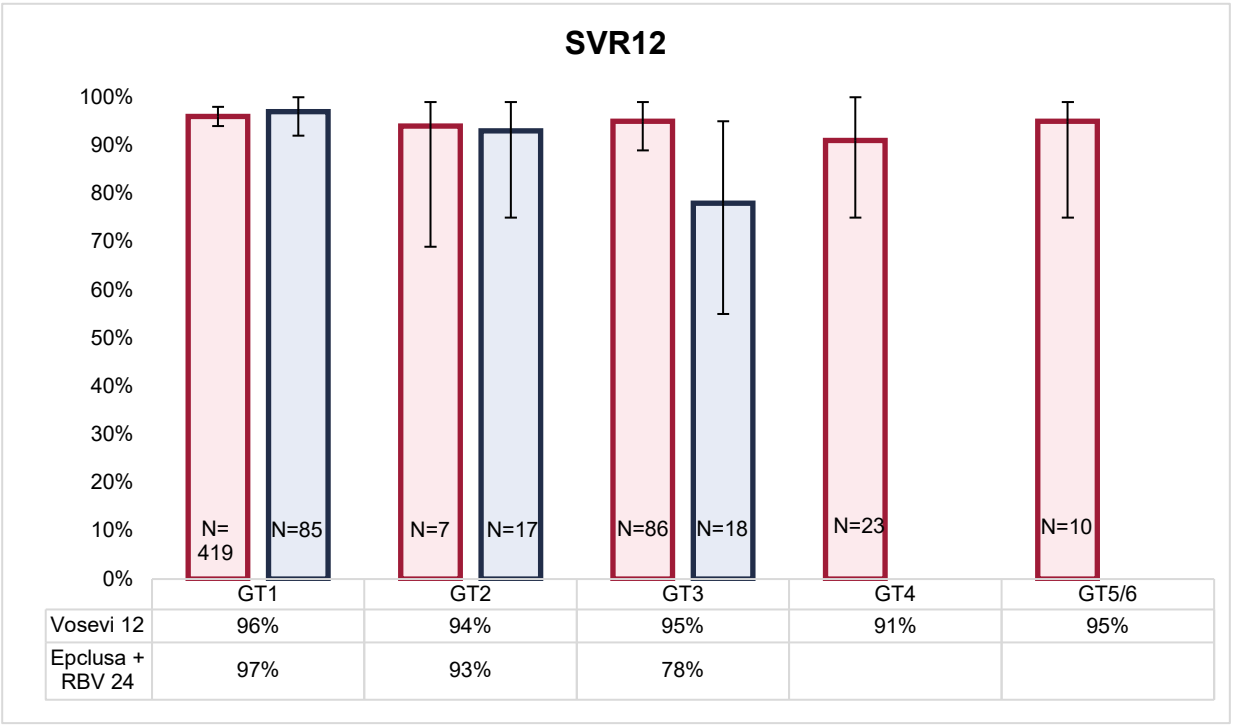
Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z mutacją RAS NS5A prawdopodobieństwo SVR12 było numerycznie wyższe w grupie w grupie SOF/VEL/VOX 12 tyg. niż w ramieniu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (97% vs 93%) (Rysunek 5). Wynik ten wydaje się szczególnie istotny, gdyż według najnowszej rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów [52], ze względu na trwałość oporności w przypadku tych pacjentów, dotychczas nie ustalono optymalnych zaleceń odnośnie do reterapii, a powyższe dane wskazują, że oceniana interwencja charakteryzuje się wysoką skutecznością.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności w pojedynczych badaniach zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.1.2).

Rysunek 2.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa + RBV) (porównanie pośrednie bez dostosowania)

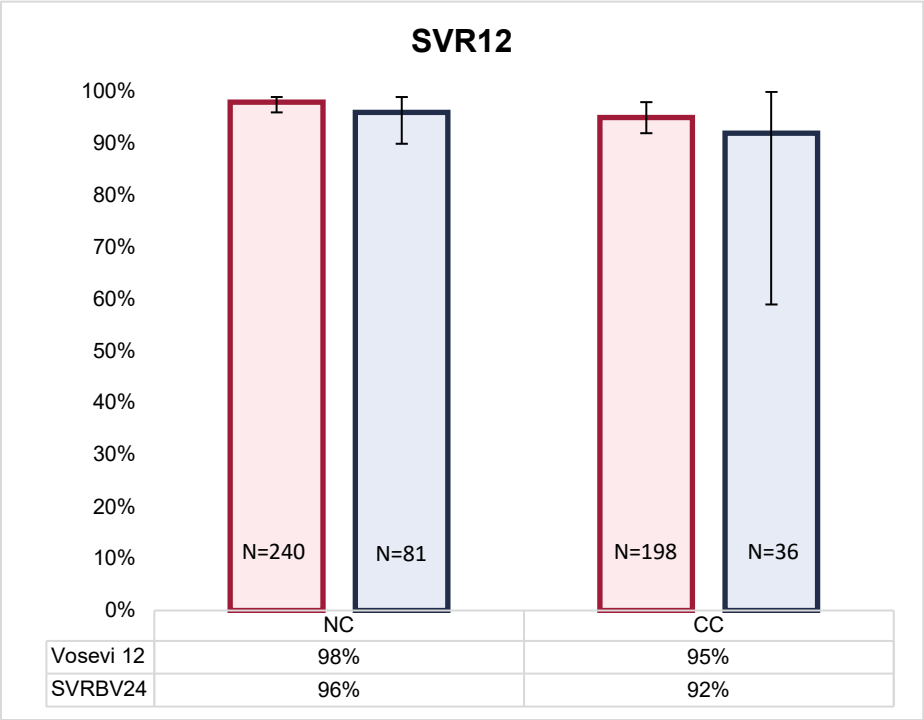


Rysunek 3.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa +RBV) w zależności od genotypu HCV (porównanie pośrednie bez dostosowania)



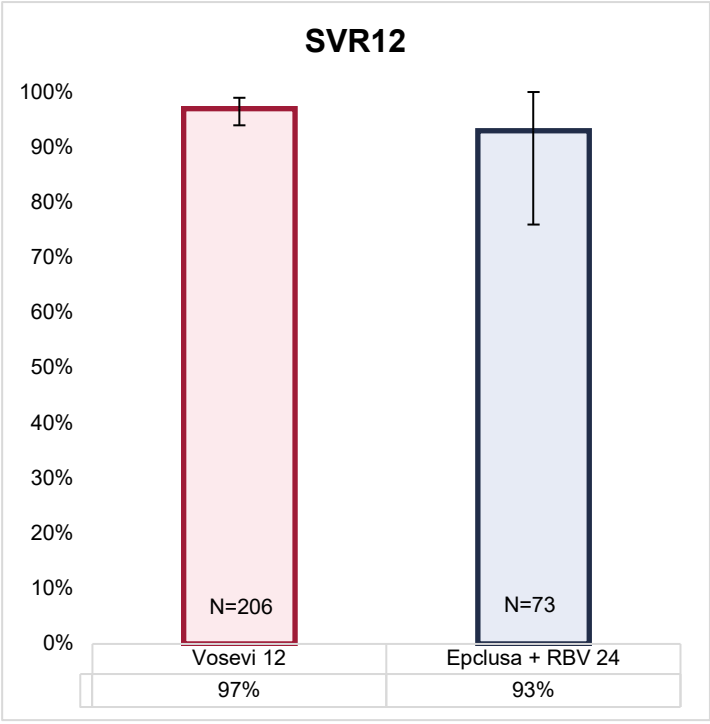
	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5/6
Vosevi 12	96%	94%	95%	91%	95%
Epclusa + RBV 24	97%	93%	78%		

Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności marskości wątroby (porównanie pośrednie bez dostosowania)



	NC	CC
Vosevi 12	98%	95%
SVRBV24	96%	92%

Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności mutacji RAS NS5A (porównanie pośrednie bez dostosowania)



Vosevi 12	Epclusa + RBV 24
97%	93%

5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX

5.2.1. Skumulowany odsetek zdarzeń niepożądanych (badanie III fazy)

W populacji wcześniej leczonej inhibitorami NS5A w trakcie stosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. uśrednione prawdopodobieństwo wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego oszacowano na 78%, natomiast ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych bezpośrednio z leczeniem (DRAE) wynosiło 55%. Tym niemniej dolegliwości te rzadko miały charakter ciężki (3%), a jeszcze rzadziej były przyczyną przerwania leczenia (<1%) (Tabela 11).

Tabela 11.
Ogólny profil bezpieczeństwa z badania POLARIS-I – kumulacja ilościowa

Punkt końcowy	n/N (%) Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI][a]		
	NC	CC	Ogółem
AE ogółem	–	–	**318/410 (78)** 78% [73%; 81%]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	**0/98 (0),** 0,2% [0,2%; 2%]	**0/49 (0)** 0,5% [0,5%; 4%]	**1/410 (<1%)** 0,3% [0,1%; 1%]
SAE	–	–	**11/410 (3)** 3% [1%; 5%]
DRAE	–	–	**145/263 (55)** 55% [49%; 61%]
Zgony	**0/240 (0)** 0,2% [0,03%; 1%]	**0/170 (0)** 0,3% [0,05%; 2%]	**0/410 (0)** 0,1% [0,02%; 1%]

a) skumulowany odsetek pacjentów z ramienia leczonych aktywnie oraz pacjentów z ramienia PLC, u których rozpoczęto aktywną terapię.

5.2.2. Porównanie pośrednie

Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii przeprowadzono tabelaryczne zestawienie uśrednionego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno dla ocenianej interwencji, jak i dla komparatora na podstawie dostępnych danych (Tabela 12). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Szczegółowe wyniki uzyskane w pojedynczych badaniach zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.2.2).

Tabela 12.
Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV

Schemat	Nazwa handlowa (okres terapii w tyg.)	N pacjentów	Liczba badań	Ref.
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Vosevi (12)	605	6	[10, 21, 25, 29, 31]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Epclusa + RBV (24)	120	2	[34, 37]

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 70% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było numerycznie niższe niż w ramieniu komparatora (82%) (Tabela 13).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 3% u pacjentów otrzymujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. oraz 5% – u pacjentów otrzymujących SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Tabela 13).

Prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii nie przekraczało 1% dla schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg., natomiast w przypadku technologii alternatywnej wynosiło 3%. Prawdopodobieństwo zgonu dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1% (Tabela 13).

W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. do najczęściej raportowanych AE należały: ból głowy (19%), zmęczenie (18%), biegunka (17%) i nudności (13%), przy czym tylko w przypadku bólu głowy oraz nudności zdarzenia te opisywano częściej niż w grupie otrzymującej SOF/VEL+RBV 24 tyg. Rzadziej, w porównaniu z komparatorem, obserwowano natomiast anemię (1% vs 22%), wymioty (1% vs 6%), zmęczenie (18% vs 32%) oraz bezsenność (6% vs 16%) (Tabela 13).

Tabela 13.
Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania)

Zdarzenie	Interwencja	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]		
		NC	CC	Łączny
Ogólny profil bezpieczeństwa				
AE ogółem	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**48% [31%; 66%]**	**50% [33%; 67%]**	**70% [53%; 85%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**82% [67%; 93%]**
AE prowadzące do przerwania terapii	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**1% [0,002%; 2%]**	**1% [0,0005%; 3%]**	**1% [0,2%; 2%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**3% [0,4%; 6%]**
DRAE	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	-	**-**	**55% [49%; 61%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**-**
SAE	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**1% [0,03%; 5%]**	**3% [0,01%; 9%]**	**3% [2%; 5%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	**2% [2%; 8%]**	**6% [4%; 22%]**	**5% [2%; 9%]**
Zgon	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**0,3% [0,0003%; 1%]**	**0,5% [0,001%; 2%]**	**0,3% [0,001%; 1%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	**1% [0,1%; 3%]**	**1% [0,2%; 7%]**	**0,4% [0,1%; 2%]**
Szczegółowe działania niepożądane				
Anemia	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**1% [0,2%; 6%]**	**1% [0,2%; 6%]**	**1% [0,02%; 4%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	**-**	**-**	**22% [12%; 33%]**
Nudności	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**6% [1%; 16%]**	**7% [1%; 17%]**	**13% [10%; 15%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**11% [0%; 31%]]**
Wymioty	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**1% [1%; 7%]**	**1% [1%; 7%]**	**1% [0,1%; 4%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**6% [1%; 13%]**

Zdarzenie	Interwencja	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]		
		NC	CC	Łączny
Biegunka	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**10% [1%; 23%]**	**9% [1%; 22%]**	**17% [14%; 20%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	**-**	**-**	**-**
Zmęczenie	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**10% [4%; 41%]**	**7% [1%; 17%]**	**18% [12%; 24%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**32% [21%; 43%]**
Ból głowy	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**12% [4%; 24%]**	**8% [1%; 29%]**	**19% [14%; 24%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**10% [1%; 27%]**
Zawroty głowy	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**1% [1%; 7%]**	**1% [1%; 7%]**	**3% [2%; 6%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg	-	**-**	**-**
Bezsenność	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**6% [0,1%; 18%]**	**1% [1%; 7%]**	**6% [4%; 9%]**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	-	**-**	**16% [8%; 26%]**

6. Wyniki analizy klinicznej dla terapii SOF/VEL/VOX w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

6.1. Wyniki analizy skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX w badaniach RWD

Odnaleziono 4 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiające porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV w badaniach RWD

Schemat	Nazwa handlowa (okres terapii w tyg.)	N pacjentów	Liczba badań	Ref.
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Vosevi (12)	708	3	[38–40]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Epclusa + RBV (24)	5	1	[42]

W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 oszacowano na 92%, podczas gdy w ramieniu SOF/VEL+RBV 24 tyg wynosiło 80% (Rysunek 6).

Analiza warstwowa w zależności od genotypu wirusa wskazuje, że najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. dotyczyło chorych zakażonych GT4 (96%) i GT1 (95%), zaś niższy odsetek pacjentów z SVR12 odnotowano w populacji GT3 HCV (87%) (Rysunek 7).

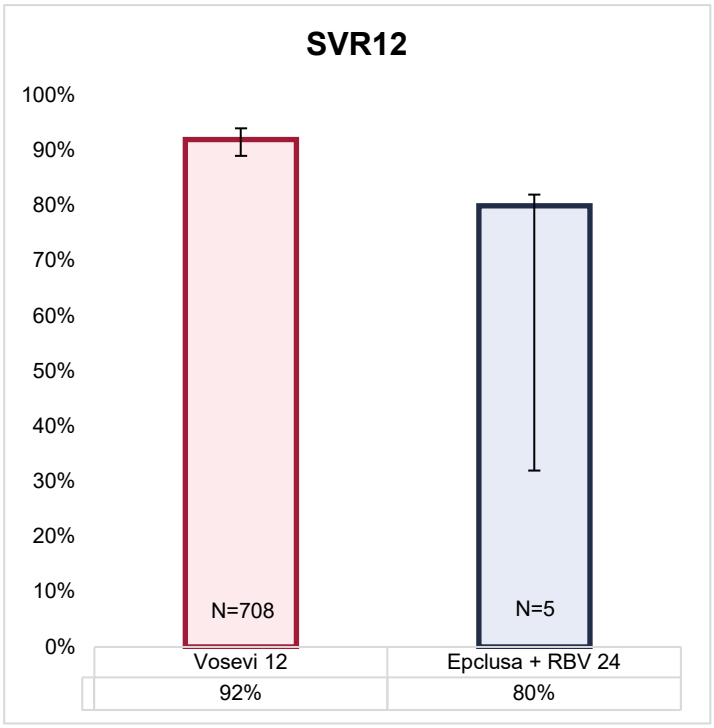
Wyniki analizy w podgrupach wskazują na wysoką skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. także niezależnie od obecności marskości wątroby, rodzaju wcześniej stosowanej terapii czy obecności mutacji RAS.

W populacji pacjentów bez marskości prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 94%, natomiast w podgrupie chorych z marskością było tylko nieznacznie niższe (90%) (Rysunek 8). Skuteczność terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. w podgrupach względem wcześniejszego leczenia waha się pomiędzy 90-93% (Rysunek 9), zaś wyniki badania Pearlman 2019 wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów z mutacją RAS wynosiło 93% (Rysunek 10).

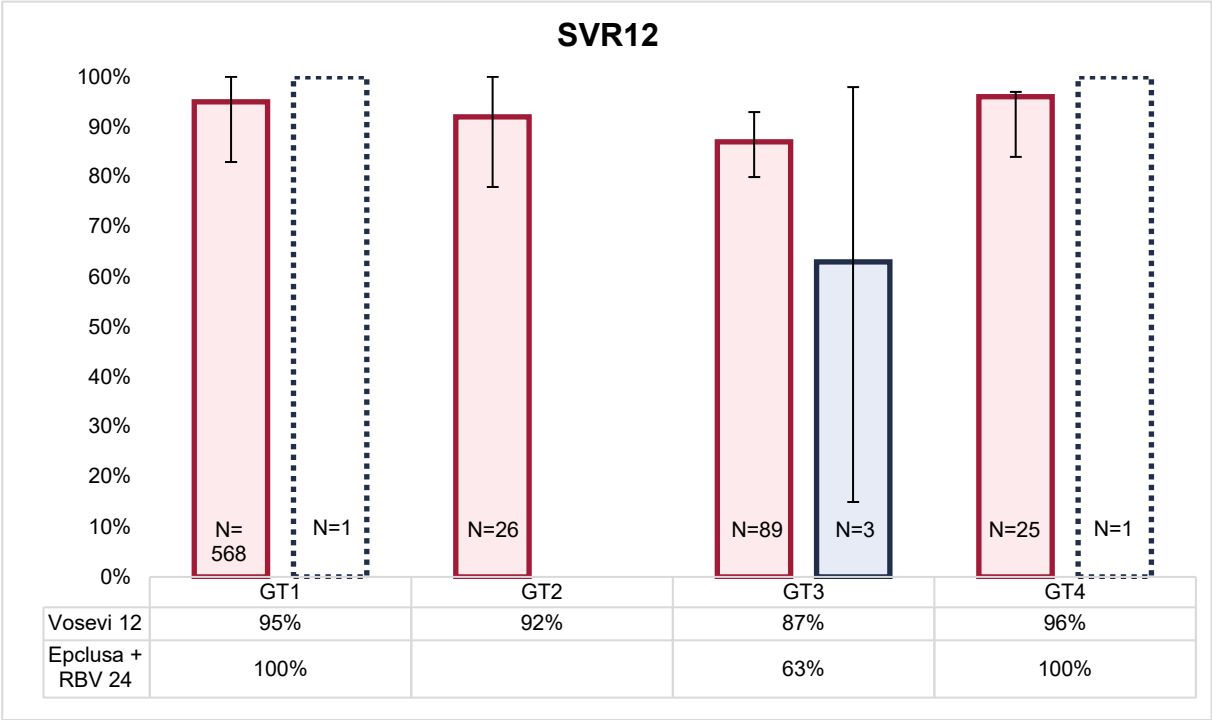
Dane dla schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. dostępne są wyłącznie dla 5 pacjentów i nie stanowią podstawy do przeprowadzenia wirygodnego porównania skuteczności obu schematów.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności w pojedynczych badaniach zaprezentowano w Aneksie (Rozdz.D.1.3).

Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa +RBV) (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD

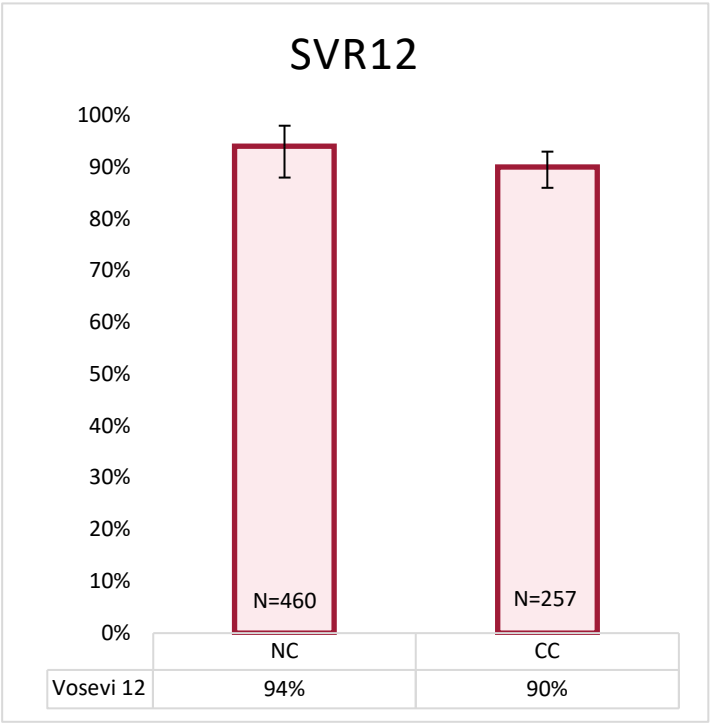


Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od genotypu HCV (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD



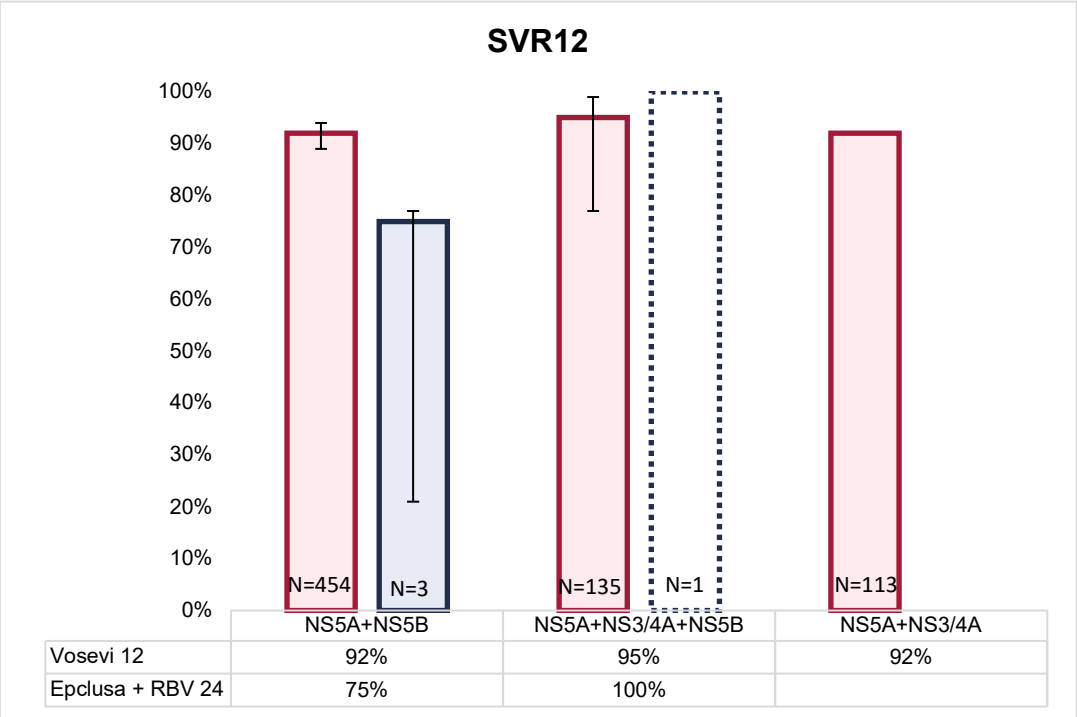
	GT1	GT2	GT3	GT4
Vosevi 12	95%	92%	87%	96%
Epclusa + RBV 24	100%		63%	100%

Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) w zależności od obecności marskości wątroby (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD



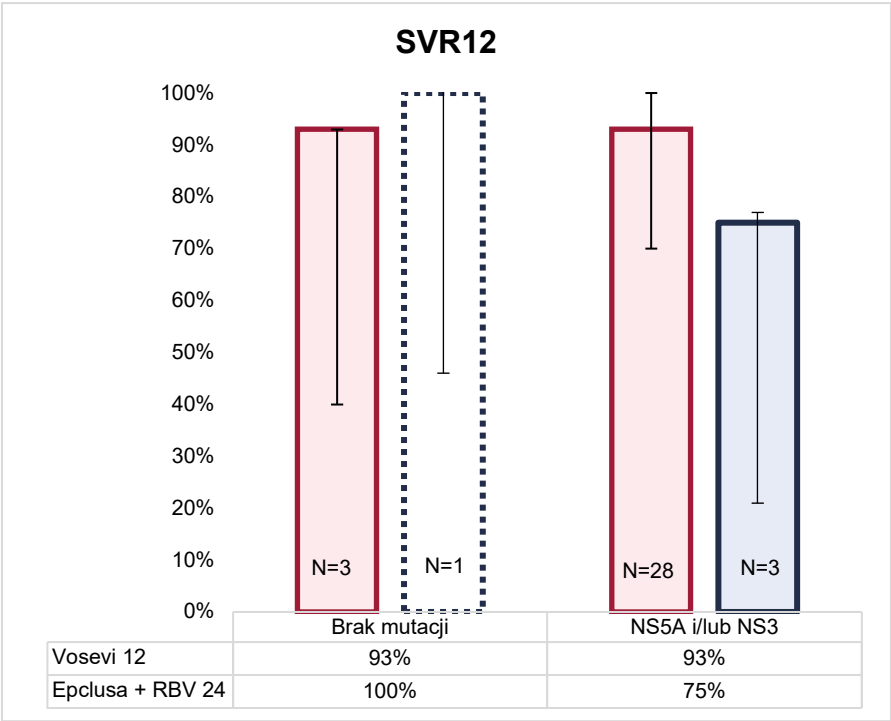
	NC	CC
Vosevi 12	94%	90%

Rysunek 9.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od rodzaju wcześniejszej terapii (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD



	NS5A+NS5B	NS5A+NS3/4A+NS5B	NS5A+NS3/4A
Vosevi 12	92%	95%	92%
Epclusa + RBV 24	75%	100%	

Rysunek 10.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności mutacji RAS (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach rWD



	Brak mutacji	NS5A i/lub NS3
Vosevi 12	93%	93%
Epclusa + RBV 24	100%	75%

6.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX w badaniach RWD

Odnaleziono 4 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiające porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna (Tabela 15). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Szczegółowe wyniki uzyskane w pojedynczych badaniach zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.2.3).

Tabela 15.
Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV w badaniach RWD

Schemat	Nazwa handlowa (okres terapii w tyg.)	N pacjentów	Liczba badań	Ref.
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Vosevi (12)	735	3	[38–40]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Epclusa + RBV (24)	41	1	[41]

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 0,2% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było numerycznie niższe niż w ramieniu komparatora (1%). Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1% (Tabela 17).

W przypadku pacjentów przyjmujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. najczęściej raportowano zmęczenie (10%) oraz bóle głowy (8%), natomiast wśród pacjentów przyjmujących SOF/VEL+RBV 24 tyg. - zmęczenie (24%) oraz anemię (20%) (Tabela 17).

Tabela 16.
Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]	
	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	SOF/VEL+RBV 24 tyg.
Ogólny profil bezpieczeństwa		
AE ogółem	-	44% [29%; 59%]
AE prowadzące do przerwania terapii	0,2% [0,2%; 2%]	1% [1%; 5%]
TRAE	19% [13%; 26%]	-
SAE	1% [0,1%; 3%]	1% [1%; 5%]
Zgon	1% [0,2%; 1%]	-
Szczegółowe działania niepożądane		

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]	
	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	SOF/VEL+RBV 24 tyg.
Nudności	3% [1%; 6%]	1% [1%; 5%]
Anemia	–	20% [9%; 33%]
Biegunka	3% [1%; 6%]	1% [1%; 5%]
Zmęczenie	10% [2%; 22%]	24% [12%; 39%]
Ból głowy	8% [4%; 12%]	1% [1%; 5%]
Wymioty	–	1% [1%; 5%]
Bezsenność	–	2% [2%; 10%]
Świąd	–	1% [1%; 5%]

7. Ocena jakości życia

Wpływ ocenianej interwencji na jakość życia przedstawiono poniżej (Tabela 17), natomiast nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia dla komparatora. Do oceny wpływu DAA na jakość życia zostały użyte dwie zwalidowane w populacji pacjentów z WZW C skale: *36-Item Short-Form Health Survey* (komponenta fizyczna oraz psychiczna) oraz *Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version* (wynik ogólny), dla których wyznaczono MICD (minimalna istotna klinicznie różnica, ang. *minimal important clinical difference*). Z badań opisujących jakość życia wyekstrahowano wartość początkową oraz kierunek zmiany (względem wartości początkowej) na koniec leczenia oraz 12 tyg. po zakończeniu terapii. Dane raportowano niezależnie od obecności marskości wątroby i historii wcześniejszego leczenia. Szczegóły dotyczące walidacji użytych narzędzi i MICD przedstawiono w Aneksie (Aneks F).

Wyniki badania POLARIS-I wskazują, iż w 12. tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych we wszystkich ramionach oraz niezależnie od użytego kwestionariusza (Tabela 17). Dodatkowo, w kwestionariuszu CLDQ-HCV zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. w porównaniu do grupy placebo zarówno na koniec okresu leczenia, jak i po 12 tygodniach od zakończenia terapii, aczkolwiek obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności klinicznej (Tabela 17).

Tabela 17.
Ocena jakości życia w trakcie terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem wartości wyjściowych oraz w porównaniu z placebo (na podstawie wyników badania POLARIS-I) [16]

Badanie	Ramię	Wartość początkowa	EOT vs wartość początkowa	p	FU12 vs wartość początkowa	p
SF-36 PCS						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	49,6 (9,0)	ns	0,73	↑	0,27
	PLC	48,0 (9,6)	ns		ns (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	48,1 (9,6)	↑	nd	↑	nd
SF-36 MCS						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	49,2 (10,3)	ns	0,094	↑	0,055
	PLC	49,9 (10,1)	ns		ns (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	50,1 (10,3)	ns	nd	↑	nd

Badanie	Ramię	Wartość początkowa	EOT vs wartość początkowa	p	FU12 vs wartość początkowa	p
CLDQ-HCV						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	5,3 (1,10)	↑	**0,008**	↑	**0,002**
	PLC	5,2 (1,19)	ns		ns (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	5,2 (1,2)	↑	nd	↑	nd

↑ – istotnie statystyczna zmiana świadcząca o poprawie jakości życia (p<0,05) (brak istotności klinicznej – MICD); ns – wynik nieistotny statystycznie (p>0,05);

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych: Vosevi i Epclusa oraz substancji wchodzących w skład ocenianych interwencji. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA)[3],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Analizowane DAA objęte są przez EMA dodatkowym monitoringiem dotyczącym bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta) [53, 54]. W oparciu o dane zgormadzone w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR, *periodic safety update report*) agencja EMA wprowadziła dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności w Charakterystykach Produktów Leczniczych przedmiotowych interwencji. Aktualną treść Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych technologii opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [1].

Poza właczonymi już do ChPL informacjami odnaleziono także notatkę z 2019 roku (PSUSA/10619/201901), w której eksperci EMA zwracają uwagę, że rozpoczęcie terapii opartej na DAA (w tym Vosevi i Epclusa) prowadzi do szybkiego zmniejszenie obciążenia wirusem HCV, normalizacji testów czynności wątroby i zmniejszenia stanu zapalnego, co tym samym prowadzi do zwiększonego metabolizmu substratów CYP3A, takich jak takrolimus. W związku z powyższym Agencja zaznacza konieczność ścisłego monitorowania pacjentów, którzy stosoują jednocześnie terapię immunosupresyjną o wąskim indeksie terapeutycznym (m.in. takrolimus) oraz DAA [55, 56].

W agencji FDA żaden z ocenianych preparatów nie był przedmiotem komunikacji w zakresie bezpieczeństwa leków [57]

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase (*zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre),* w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia Vosevi na rynek (rok 2017) odnotowano łącznie 841 takich rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zmęczenie, nieskuteczność leczenia), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (bóle głowy) (Tabela 18) [58]. W przypadku preparatu Epclusa odnotowano 8764 rekordy (od 2015 roku) i podobnie jak wyżej najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zmęczenie,

[3] Dane dostępne z ostatnich 3 lat

nieskuteczność leczenia), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy) (Tabela 18) [58].

W 2019 roku zgłoszono 412 rekordów po zastosowaniu Vosevi oraz 3705 w przypadku zastosowania Epclusy [58].

Tabela 18.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na luty 2020) [58]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Vosevi	Epclusa
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	**2017**	**2015**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10	134
Zaburzenia serca	12	153
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	6
Zaburzenia słuchu i błędnika	4	58
Zaburzenia endokrynologiczne	2	12
Zaburzenia wzroku/oka	10	125
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	246	2244
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	401	3626
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25	190
Zaburzenia układu immunologicznego	8	61
Infekcje i infestacje	127	821
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	82	1059
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	88	640
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	34	302
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	49	550
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35	166
Zaburzenia układu nerwowego	154	2429
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	-	26
Problemy z produktem	2	50
Zaburzenia psychiczne	71	1013
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12	202
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	45
Zaburzenia układu oddechowego	33	333
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	47	768
Okoliczności społeczne	3	74
Procedury chirurgiczne i medyczne	13	198
Zaburzenia naczyniowe	16	147

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 8 przeglądów systematycznych oceniających terapię z wykorzystaniem SOF/VEL/VOX, w których odniesiono się do populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA (w tym inhibitorów NS5A). Do przeglądów Gimeno-Ballester 2017, Martin 2017 i Fahti 2017 włączano tylko pacjentów z GT3 HCV, w przeglądzie Mettikanont 2019 uwzględniono wyłącznie pacjentów z GT6 HCV, natomiast do przeglądu Li 2017, Childs-Kean 2019, Djambazow 2019 oraz Chahine 2018 włączano pacjentów z GT1–6. We wszystkich opracowaniach wykazano wysoką skuteczność (95–100%) schematu SOF/VEL/VOX .

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 19). Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR-II i pokazano w Aneksie (Rozdz. C.3).

Tabela 19.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski dot. SOF/VEL/VOX	Ocena AMSTAR II
Populacja docelowa: przewlekłe WZW C GT3 HCV						
Fathi 2017 [45]	**Przeszukane bazy:** PubMed, Medline In-Process, Embase (luty 2011–maj 2016), AASLD, APASL, CROI, EASL, WHO (kwiecień 2015–maj 2016) **Metodyka badań włączonych:** Badania interwencyjne lub obserwacyjne raportujące SVR **Analiza danych:** Ilościowa/jakościowa	PIB + GLE ± RBV PIB + PTV/r + RBV DCV + SOF ± RBV GZR + RZR + MK-3682 GZR + EBR + MK-3682 GZR/EBR + SOF Peg-IFN + RBV Peg-IFN + SOF + RBV LDV + SOF ± RBV OBV + PTV/r ± RBV OBV + PTV/r + SOF ±RBV SOF + RBV VEL100 + SOF±RBV VEL + SOF + VOX	202 badań 31 816 pacjentów	SVR	• Terapia SOF/VEL/VOX stanowi obiecujący schemat terapeutyczny w populacji z GT3 HCV, niezależnie od rodzaju wcześniejszego leczenia i marskości wątroby. • Zastosowanie SOF/VEL/VOX pozwala na osiągnięcie SVR średnio u ponad 95% leczonych z GT3 HCV.	Krytycznie niska
Gimeno-Ballester 2017 [46]	**Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Web of Science (sierpień 2016), IASL EASL, AASLD **Metodyka badań włączonych:** Badania kliniczne lub obserwacyjne bez lub z grupą kontrolną **Analiza danych:** Jakościowa	SOF/VEL/VOX SOF+RBV±PegIFN SOF+DCV±RBV SOF/VEL±RBV SOF/LDV±RBV GLE+PIB±RBV SOF+GZR/EBR OBV/PTV/r±RBV PIB+PTV/r+RBV	22 badań klinicznych, 5 obserwacyjnych 5467 pacjentów	SVR12, bezpieczeństwo (AE, SAE, przerwanie leczenia z powodu AE)	• Terapia SOF/VEL/VOX jest jedną z bardziej obiecujących opcji terapeutycznych w fazie badań klinicznych (badania III fazy trwały podczas zbierania danych do przeglądu). • Schematy leczenia SOF/VEL/VOX charakteryzują się efektywnością bliską 100%, również u pacjentów szczególnie obciążonych – tj. wcześniej leczonych NS5A czy z marskością wątroby. • Autorzy zwracają uwagę na niewie ką liczbę osób, która uczestniczyła dotychczas w badaniach (w oparciu o badania fazy II)	Niska

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski dot. SOF/VEL/VOX	Ocena AMSTAR II
Martin 2017 [47]	**Przeszukane bazy:** PubMed/MEDLINE (do 27.03.2017), ClinicalTrials.gov, referencje przeglądów, abstrakty AASLD oraz EASL **Metodyka badań włączonych:** Badania kliniczne, RWD **Analiza danych:** Jakościowa	SOF+DCV±RBV SOF/VEL SOF/VEL/VOX SOF±PegIFN±RBV GLE/PIB MK-8408/GZR/MK-3682 GZR/EBR +SOF	Bd	SVR	• SOF/VEL/VOX pozwala na osiągnięcie SVR u około 95% leczonych z GT3 HCV – zarówno wcześniej niepoddanych leczeniu, leczonych PegIFN oraz leczonych nieskutecznie DAA, niezależnie od obecności marskości wątroby	Krytycznie niska
Populacja docelowa: przewlekłe WZW C GT6 HCV						
Mettikanont 2019 [48]	**Przeszukane bazy:** PubMed, EMBASE, Cochrane L brary, referencje przeglądów **Metodyka badań włączonych:** Badania kliniczne, RWD **Analiza danych:** Jakościowa	GLE/PIB SOF/VEL SOF/VEL/VOX SOF/DCV±RBV LDV/SOF±RBV SOF+RBV	20 badań 938 pacjentów	SVR, niepowodzenie wirusologiczne, bezpieczeństwo	• SOF/VEL/VOX u pacjentów z GT6 HCV pozwala na osiągnięcie SVR12 u 100% leczonych. • Zarówno częstość, jak i rodzaj najczęściej występujących AE są podobne u pacjentów leczonych SOF/VEL/VOX i SOF/VEL. Dodatkowo, nie zaobserwowano istotnych statystyczynie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy SOF/VEL/VOX a PLC.	Niska
Populacja docelowa: przewlekłe WZW C GT1–6 HCV						
Chahine 2018 [49]	**Przeszukane bazy:** PubMed (październ k 2010–październik 2017), AASLD, EASL **Metodyka badań włączonych:** bd **Analiza danych:** jakościowa	SOF/VEL/VOX	8 badań 2 376 pacjentów	SVR, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, interakcje, oporność	• Opierając się na danych dot. skuteczności i korzystnej cenie preparatu (dotyczy USA), terapię SOF/VEL/VOX powinno się rozważać jako opcję preferowaną wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym NS5A lub SOF), niezależnie od GT HCV. • Terapia SOF/VEL/VOX jest dobrze tolerowana. • Schemat SOF/VEL/VOX nie był badany w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, jednak wyniki badań farmakokinetycznych pozwalają sądzić, że jego stosowanie w tej grupie jest bezpieczne.	Krytycznie niska

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski dot. SOF/VEL/VOX	Ocena AMSTAR II
Childs-Kean 2019 [43]	**Przeszukane bazy:** PubMed, Google Scholar (08.2016-03.2019) **Metodyka badań włączonych:** RCT III fazy, badania post-marketingowe; FDA safety data (FAERS), ChPL **Analiza danych:** jakościowa	SOF/VEL/VOX	bd	SVR, jakość życia, profil bezpieczeństwa, oporność	• Terapia SOF/VEL/VOX wykazuje wysoką skuteczność u pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A. Dodatkowo wykazano poprawę jakości życia pacjentów i dobrą tolerancję leku. • Terapia SOF/VEL/VOX powinna być zarezerwowana dla chorych po niepowodzeniu DAA (terapia ratunkowa), u pacjentów nieleczonych można zastsosować prostsze dwuskładnikowe schematy	Krytycznie niska
Djambazow 2019 [44]	**Przeszukane bazy:** MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, PubMed, clinicaltrials.gov **Metodyka badań włączonych:** bd **Analiza danych:** Ilościowa/jakościowa	SOF/VEL/VOX SOF/VEL GLE/PIB	11/bd	SVR, profil bezpieczeństwa, oporność	• SOF/VEL/VOX jest terapią oferującą prostą i krótką strategię leczenia jednoczeną wysoką skutecznością, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancją. • SOF/VEL/VOX okazał się skuteczną opcją leczenia u pacjentów, u których historycznie spodziewać się można gorszej odpowiedzi na leczenie, w tym z marskością wątroby, niepowodzeniem wcześniejszego leczenia lub obecnością RAS NS5A. We wszystkich badaniach dla SOF/VEL/VOX pacjenci o takiej charakterystyce wyjsciowej osiągnęli wysokie wartości SVR12 porównywalne do pacjentów bez dodatkowych obciążeń.	Krytycznie niska

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski dot. SOF/VEL/VOX	Ocena AMSTAR II
Li 2017 [50]	**Przeszukane bazy:** PubMed (2013/01/01-2016/10/01), NEJM, JAMA, Lancet, Lancet Infectious Diseases, Gut, Clinical Infectious Diseases, Gastroenterology, Hepatology, Journal of hepatology, The American Journal of Gastroenterology, Annals of Internal Medicine, ClinicalTrials.gov, European Clinical Trials Database, FDA **Metodyka badań włączonych:** Badania kliniczne II,III i IV fazy **Analiza danych:** Jakościowa	BOC+PegIFN+RBV TVR+PegIFN+RBV SOF+RBV±PegIFN SIM+SOF SIM+PegIFN+RBV LDV+SOF±RBV OBV/PTV/r±DSV±RBV DCV+SOF±RBV GZR+EBR±RBV SOF+VEL±RBV SOF+VEL+VOX GS-9451+LDV+GS-9190+RBV GS-9451+LDV+SOF Danoprevir+PegIFN+ RBV Danoprevir/r+mericitabine+PefIFN/RBV Danoprevir+LDV+SOF GLE/PIB Faldaprevir+deleobuvir+RBV Narlaprevir+PegIFN	> 100 badań klinicznych oraz RWD	SVR	• SOF/VEL/VOX stanowi obiecującą terapię ratunkową dla pacjentów wcześniej leczonych DAA (w czasie zbierania danych do przeglądu trwały badania kliniczne III fazy).	Krytycznie niska

10. Wnioski końcowe

Pangenotypowa terapia SOF/VEL/VOX jest wysoce skuteczną opcją w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C po nieskuteczności inhibitorów NS5A, czyli aktualnie jedynej grupy, w której konieczne jest stosowanie schematu zawierającego RBV. Zastosowanie u tych chorych schematu SOF/VEL/VOX pozwala na wyeliminowanie z leczenia RBV i skrócenie czasu trwania terapii do 12 tyg., co przekłada się na poprawę profilu bezpieczeństwa, lepszą adherencję oraz pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.

W ramach analizy klinicznej wykazano, że w grupie SOF/VEL/VOX prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 96%, a obserwowane efekty zdrowotne były niezależne od genotypu wirusa, stwierdzonej marskości wątroby, obecności mutacji RAS czy rodzaju wcześniejszej zastosowanego schematu zawierającego inhibitor NS5A.

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w grupie leczonej SOF/VEL/VOX było numerycznie wyższe niż u pacjentów leczonych aktualnie dostępnym 24-tygodniowym schematem SOF/VEL + RBV (96% vs 94%). Zaobserwowana numeryczna przewaga SOF/VEL/VOX 12 tyg. nad komparatorem wynika najpewniej z różnicy pomiędzy schematami, jaką odnotowano w podgrupie zakażonej GT3 HCV (95% vs 78%), podczas gdy dla pozostałych genotypów wskaźniki SVR12 można uznać za porównywalne.

Prawdopodobieństwo SVR12 w trakcie stosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było nieznacznie niższe niż w ramach badań eksperymentalnych, aczkolwiek również przekraczało 90%. Wydaje się, że można to tłumaczyć tym, że we włączonych badaniach RWD uczestniczyła bardziej obciążona populacja niż w badaniach eksperymentalnych.

Zdarzenia niepożądane obserwowane wśród chorych przyjmujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A miały charakter niespecyficzny i występowały tylko nieznacznie częściej niż w grupie placebo oraz numerycznie rzadziej niż w ramieniu komparatora. Do najczęstszych dolegliwości raportowanych przez pacjentów otrzymujących schemat SOF/VEL/VOX, także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, należały m.in. ból głowy, biegunka i zmęczenie, przy czym nie prowadziły one do przerwania leczenia. Wśród pacjentów przyjmujących schemat alternatywny SOF/VEL + RBV 24 tyg. obserwowano natomiast głównie zmeczenie, anemię czy bezsenność, co z kolei odpowaiada profilowi bezpieczeństwa RBV stosowanej w tym reżimie.

11. Ograniczenia

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

1. Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, iż uzyskanie SVR12 świadczy o eradykacji wirusa z organizmu osoby zakażonej, związane jest z poprawą jakości życia pacjentów, a w dłuższej perspektywie prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych powikłań wątrobowych, w tym raka wątrobowokomórkowego i zgonu [59–63]. Mając to na uwadze, autorzy wytycznych organizacji regulatorowych w Europie oraz USA (EMA i FDA) rekomendują ocenę SVR12 jako pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach badań klinicznych nad lekami przeciw przewlekłemu WZW C. W praktyce klinicznej uzyskanie SVR w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, potwierdzone testami o wysokiej czułości na poziomie 15 IU/ml, interpretowane jest jako trwałe wyleczenie.
2. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności SOF/VEL/VOX z komparatorem odpowiednim dla warunków polskich, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego względu możliwe było jedynie wnioskowanie pośrednie w oparciu o tabelaryczne i graficzne zestawienie uśrednionych efektów klinicznych pochodzących z poszczególnych badań. Przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania w rozpatrywanym problemie zdrowotnym ma swoje uzasadnienie z uwagi na obiektywny charakter ocenianego efektu klinicznego (SVR12) oraz brak efektu placebo i znikome prawdopodobieństwo samorzutnych remisji w przebiegu WZW C.
3. Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.
4. W populacji pacjentów z rzadko występującymi genotypami wirusa (GT4 oraz GT 5 i 6) nie odnaleziono danych dla komparatorów, co uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego, biorąc jednak pod uwagę wysoką skuteczność SOF/VEL/VOX we wszystkich genotypach, wydaje się, że teza o braku różnic względem komparatora ma charakter konserwatywny.
5. Porównanie pośrednie wśród pacjentów zakażonych GT2 HCV przeprowadzono w oparciu o dane zebrane dla relatywnie niewielkiej grupy chorych, w związku z tym wyniki analizy w tej subpopulacji mogą być obarczone niepewnością. Z drugiej jednak strony liczba pacjentów zakażonych tym genotypem w Polsce jest znikoma (<1%). Ponadto GT2 HCV uchodzi za genotyp stosunkowo dobrze odpowiadający na leczenie, co może tłumaczyć niski odsetek wśród populacji docelowej.
6. Należy mieć na uwadze, iż większość badań dla SOF/VEL/VOX prowadzona była w populacji amerykańskiej, w której dominuje subgenotyp GT1a HCV, rokujący podwyższonym ryzykiem

nawrotów wirusologicznych [64, 65]. W Polsce natomiast dominuje subgenotyp GT1b HCV, cechujący się lepszym rokowaniem, o czym świadczy fakt, że w badaniach klinicznych w podgrupie GT1b raportowano 100-procentową skuteczność SOF/VEL/VOX. Podkreślić jednak należy, iż schemat 12-tygodniowy leku Vosevi zarejestrowany jest w całej populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, a określenie subgenotypu zgodnie z warunkami rejestracyjnymi nie wpływa na wybór schematu terapeutycznego.

7. 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. Różnice te nie miały jednak istotnego wpływu na uzyskane wyniki, gdyż SVR12 w japońskim badaniu Izumi 2018, obejmującym pacjentów z GT1 HCV, wynosił 98%, natomiast SVR12 uzyskany dla subpopulacji GT1 HCV w badaniu Gane 2017, w którym populację badaną stanowili przede wszystkim pacjenci rasy kaukaskiej (88%) – wynosił 97% [34].
8. Odnalezione badania RWD oceniające skuteczność schematu SOF/VEL/VOX charakteryzują się wieloma ograniczeniami, przede wszystkim ze względu na dużo szersze kryteria kwalifikacji do terapii SOF/VEL/VOX, w niewielkim odsetku niezgodne nawet z zapisami ChPL, stąd wyniki te należy interpretować z ostrożnością i przez pryzmat tych ograniczeń. Jednocześnie należy 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.
9. Koinfekcja HIV/HCV oraz HBV/HCV nie stanowiła kryterium wykluczenia z niniejszej analizy, gdyż zgodnie z najnowszymi wytycznymi [66, 67] oraz zapisami ChPL [53, 54], leczenie w tej subpopulacji pacjentów należy prowadzić tak samo jak w populacji ogólnej. W badaniach dla komparatora nie uczestniczyli jednak chorzy z w/w koinfekcjami.

12. Dyskusja

W leczeniu przewlekłego WZW C w ramach programów lekowych dostępnych jest aktualnie wiele nowych preparatów o wysokiej skuteczności, które pozwalają na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u zdecydowanej większości polskich pacjentów. Leczenie trwa zazwyczaj nie więcej niż 12 tyg. i nie wymaga stosowania RBV, co istotnie redukuje ryzyko zdarzeń niepożądanych i poprawia adherencje [68]. Tym samym, u większości chorych z przewlekłym WZW C potrzeby terapeutyczne można uznać za zaspokojone. Pozostała natomiast jedna, stosunkowo niewielka grupa pacjentów, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna. Aktualnie mogą oni stosować 24-tygodniową terapię SOF/VEL (Epclusa) wzmocnioną RBV, co wiąże się z wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych, niedogodnością dla pacjenta oraz wysokim kosztem.

Odpowiedzią na – opisane powyżej – niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest preparat Vosevi, który oprócz sofosbuwiru i welpataswiru zawiera również trzeci lek z grupy DAA – woksylaprewir. Dodanie woksylaprewiru pozwoliło na uzyskanie wysokiej, pangenotypowej skuteczności również u najbardziej obciążonych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów NS5A.

W analizie klinicznej, opartej o przegląd systematyczny, prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 po zastosowaniu 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX oszacowano na 96% w ramach badań eksperymentalnych oraz na 92% w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nieco niższe wskaźniki skuteczności, uzyskane w badaniach RWD, zdeterminowane są wynikami największego badania obserwacyjnego (**Belperio 2019**), którego populacja była znacznie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do populacji z badań klinicznych, a ponadto około 10% chorych w przeszłości doświadczyło niewyrównanej marskości wątroby, która stanowi przeciwwskazanie do stosowania preparatu Vosevi. Warto jednak podkreślić, że terapia przewlekłego WZW C w Polsce realizowana jest w ramach programów lekowych, w których obowiązują ściśle określone kryteria włączenia i wykluczenia, definiowane w oparciu o ChPL oraz założenia z badań eksperymentalnych, a kwalifikacja oraz przebieg leczenia podlegają ścisłemu monitorowaniu. Wszystko to sprawia, że skuteczność terapii WZW C w Polsce jest zbliżona do tej raportowanej w ramach badań eksperymentalnych. Świadczą o tym wyniki badania opublikowanego przez Flisiaka i wsp., w którym odsetek SVR 12 uzyskany u pacjentów leczonych w Polsce w ramach programu lekowego, wynosił 97% za pomocą schematu OMB/PTV/r±DAS±RBV, 95% za pomocą schematu LDV/SOF±RBV oraz 95% za pomocą schematu GZR/EBV [69]. Dla porównania skuteczność eksperymentalna, oszacowana na podstawie badań rejestracyjnych, wynosiła odpowiednio: 94–99%, 94–97% oraz 95-100% [70].

Analiza w podgrupach przeprowadzona na podstawie wyników badań eksperymentalnych wykazała, że skuteczność SOF/VEL/VOX utrzymywała się na poziomie 95% lub wyższym, niezależnie od genotypu wirusa, rodzaju wcześniejszej terapii DAA oraz obecności marskości wątroby. Tylko w jednej subpopulacji, obejmującej pacjentów zakażonych GT4 HCV, oszacowane prawdopodobieństwo SVR12 było niższe (91%), przy czym z uwagi na niewielką liczebność próby (23 pacjentów) różnicę względem innych genotypów należy tłumaczyć czynnikami losowymi. Potwierdzają to dane zebrane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie u niemal wszystkich pacjentów zakażonych GT4 HCV uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (96%). Uprawnione wydaje się zatem stwierdzenie, że skuteczność SOF/VEL/VOX 12 tyg. w GT4 HCV nie odbiega od pozostałych genotypów, a obserwowane różnice w wartościach SVR12 są pochodną małej liczebności próby.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem SOF/VEL + RBV 24 tyg., jak również badań umożliwiających porównanie pośrednie z dostosowaniem, dlatego wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie obu schematów przeprowadzono w oparciu o analizę jakościową. Skumulowane wyniki badań eksperymentalnych w populacji łącznej uwidoczniły numerycznie niewielką różnicę na korzyść SOF/VEL/VOX 12 tyg. w porównaniu z komparatorem (96% vs 94%), przy czym analiza w podgrupach, wyodrębnionych ze względu na genotyp wirusa wskazuje, że może być to związane z gorszą skutecznością komparatora w podgrupie GT3 HCV (95% vs 78%), gdyż w pozostałych podgrupach wyodrębnionych ze względu na genotyp, jak również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na pozostałe czynniki rokownicze (obecność skompensowanej marskości wątroby, mutacja RAS dla NS5A) wartości SVR12 były porównywalne pomiędzy grupami, aczkolwiek w każdym przypadku – numerycznie wyższe dla ocenianej interwencji niż dla komparatora. Podobną rozpiętość w różnicy wyników SVR12 pomiędzy pacjentami poddanymi terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. (87%) a SOF/VEL + RBV 24 tyg. (63%) w przypadku GT3 obserwowano w badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów w ramieniu komparatora wnioskowanie jest obaczone niepewnością.

Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności pochodzą wprawdzie z porównania pośredniego bez dostosowania, ale ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż spontaniczne uzyskanie SVR12 jest niezwykle rzadkie. Świadczą o tym wyniki badań RCT, w których w jednym z ramion stosowano placebo, nie uzyskując odpowiedzi na leczenie u żadnego pacjenta [10, 71]. Tym samym, obserwowany efekt terapeutyczny w całości można przypisać zastosowanemu schematowi postępowania. Z tego względu agencje HTA przy ocenie zasadności finansowania terapii przeznaczonych do leczenia przewlekłego WZW C akceptują (i uznają za wystarczające do wydania pozytywnej rekomendacji) analizy oparte o badania jednoramienne oraz porównania pośrednie bez dostosowania. [70, 70, 72]. Ponadto, wysoka skuteczność SOF/VEL/VOX 12 tyg. utrzymywała się praktycznie we wszystkich subpopulacjach, niezależnie od stopnia obciążenia chorobą – jednocześnie w żadnej podgrupie SVR12 dla SOF/VEL/VOX 12 tyg. nie był niższy niż dla komparatora.

We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był SVR12, który oznacza trwałą eliminację wirusa z organizmu, czyli pozbycie się czynnika odpowiadającego za wystąpienie choroby. Jednocześnie, istnieje szereg doniesień naukowych potwierdzających, że uzyskanie SVR12 stanowi korzystny czynnik rokowniczy, związany z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań wątrobowych, w tym niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Co więcej, korzyści z uzyskania SVR12 odnoszą pacjenci niezależnie od tego, czy nastąpiło to w wyniku leczenia schematami zawierającymi interferony, czy za pomocą schematów złożonych z leków nowej generacji (DAA) [59, 60, 63, 73]. W związku z powyższym SVR12 stanowi powszechnie obowiązujący wskaźnik skuteczności, w oparciu o który podejmowane są decyzje kliniczne, rejestracyjne i refundacyjne. Zarówno EMA, jak również FDA, zalecają stosowanie SVR12 jako głównego punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych dla nowych produktów przeznaczonych do leczenia przewlekłego WZW C [74, 75]. Pozytywne decyzje refundacyjne odnośnie do nowych cząsteczek również były podejmowane w oparciu o wyniki badań, w których pierwszorzędowym punktem końcowym był SVR12 [76].

Profil bezpieczeństwa aktualnie stosowanych DAA uznawany jest za stosunkowo korzystny, a raportowane AE mają w większości niespecyficzny charakter. W głównym badaniu klinicznym ryzyko wystąpienia co najmniej jednego AE u pacjentów leczonych SOF/VEL/VOX był porównywalny jak w grupie placebo (78% vs 70%), przy czym zwraca uwagę stosunkowo wysoki odsetek zdarzeń w grupie placebo, co nasuwa podejrzenie, że większość dolegliwości zgłaszanych jako AE mogła być związana z przebiegiem choroby lub zdarzeniami losowymi. Jedynie AE związane z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie otrzymującej SOF/VEL/VOX 12 tyg. (55% vs 41%), natomiast ciężkie AE – numerycznie częściej w grupie placebo (2% vs 5%). Większość zdarzeń niepożądanych ma charakter niespecyficzny, taki jak: ból głowy, biegunka i zmęczenie [10].

Zgodnie z oczekiwaniami, porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa wykazało korzystniejszy wpływ SOF/VEL/VOX 12 tyg. niż SOF/VEL+RBV 24 tyg. zarówno w zakresie AE ogółem (62% vs 82%), SAE ogółem (3% vs 7%), jak również większości poszczególnych rodzajów zdarzeń. Różnice w profilu bezpieczeństwa na korzyść ocenianej terapii wynikają zarówno ze skrócenia okresu leczenia (12 tyg. zamiast 24 tyg.) jak i eliminacji RBV, która odpowiada za większość specyficznych dolegliwości – przykładowo w grupie SOF/VEL/VOX 12 tyg. ryzyko anemii oszacowano na ok. 1%, podczas gdy w grupie komparatora wynosiło ono 22%.

Korzyści z leczenia schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. przekładały się na poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza ogólnego (SF-36), jak również specyficznego dla choroby (CLDQ-HCV). W okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia, za pomocą obu narzędzi odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych (tj. przed rozpoczęciem leczenia). Wydaje się, że w największym stopniu wpływ na to miało uzyskanie SVR12, czyli stan uznawany za trwałe wyleczenie. Obserwowane różnice nie osiągnęły jednak istotności klinicznej.

Podsumowując, schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów po nieskuteczności NS5A cechuje się wysoką skutecznością wirusologiczną niezależnie od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz rodzaju wcześniejszego leczenia (tj. rodzaju schematu zawierającego inhibitor NS5A),

a większość obserwowanych w trakcie terapii zdarzeń niepożądanych ma charakter niespecyficzny. W porównaniu z aktualnie dostępnym i zalecanym schematem (SOF/VEL+RBV 24 tyg.) zapewnia porównywalną skuteczność w odniesieniu do większości genotypów HCV oraz być może wyższą - w zakresie GT3 HCV. Jednocześnie wyeliminowanie z terapii RBV oraz skrócenie okresu leczenia związane było z poprawą profilu bezpieczeństwa, mniejszym ogólnym ryzykiem AE oraz ryzykiem większości poszczególnych rodzajów dolegliwości, w tym w szczególności anemii.

13. Zestawienie weryfikacyjne

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 2.3.2 Aneks A.1	Str. 18 Str. 76
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [1]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [1]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 24 Str. 76
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 15
5. wskazanie opubl kowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1	Str. 24
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 15 Str. 85
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 15 Str. 85
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 15
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 24
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 76
4. opis procesu selekcji badań (…) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 24
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (…)	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 26 Str. 85
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5 Rozdz. 6	Str. 37 Str. 45
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (…)	Rozdz. 8	Str. 53
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

14. Bibliografia

1. Małowicka M, Szałańska M, Czok K, Malinowski M. (2020) Analiza Problemu Decyzyjnego. Vosevi w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1–6 leczonych uprzednio preparatami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. *HTA Consulting*.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
3. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V (red.). (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. Cochrane Dostęp: www.training.cochrane.org/handbook.
4. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* 2019.
5. Higgins JPT, Green S. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). The Cochrane Collaboration Dostęp: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2.
6. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez brytyjską agencję HTA (NICE). Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
7. AMSTAR II - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. Dostęp: https://amstar.ca/Amstar-2.php (1.2.2020).
8. Freeman MF, Tukey JW. (1950) Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann. Math. Statist.* 21(4):607–611.
9. Miller JJ. (1978) The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician* 32(4):138–138.
10. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S, Bansal MB, Lédinghen V de, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, i in. (2017) Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N. Engl. J. Med.* 376(22):2134–2146.
11. AASLD. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks as a Salvage Regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients With Genotype 1-6 Infection: The Phase 3 POLARIS-1 Study. Dostęp: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_29.htm (10.11.2017).
12. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607735 (10.11.2017).
13. EMA. (2017) Vosevi - assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf.
14. FDA. (2017) Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s). Vosevi (sofosbuvir and valpatasvir and vosilaprevir). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209195orig1s000medr.pdf.
15. IQWIG. (2017) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevit (chronische Hepatitis C) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A17-35_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. (2018) Single Technology Appraisal. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for treating chronic hepatitis C [ID1055]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta507/documents/committee-papers (13.3.2018).
17. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, Bourliere M, Cooper C, Flamm S, Reddy KR, Kowdley K, Younossi I, Hunt S. (2017) Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*
18. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, Hyland RH, Stamm LM, Zhang J, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Serfaty L, Thompson AJ, i in. (2018) Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(8):559–565.
19. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, Schiff E, Tran T, Younossi I, Racila A. (2019) Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int.* 39(1):54–59.
20. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, Reddy KR, Kowdley KV, Roberts SK, Dvory-Sobol H, Svarovskia E, Martin R, Camus G, Doehle BP, Stamm LM, Hyland RH, Brainard DM, Mo H, i in. (2018) No impact of

resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. *J. Hepatol.* 69(6):1221–1230.

21. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez J. (2017) Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 65(6):1803–1809.
22. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02536313 (13.11.2017).
23. High Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1 HCV Infection. EASL Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_08.htm (7.12.2017).
24. Lawitz E. TRILOGY-3 Study: SOF/VEL/VOX ± RBV in DAA-experienced patients - Phase II. Dostęp: http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=TRILOGY-3 (7.12.2017).
25. Lawitz E, Reau N, Hinestrosa F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, Younes Z, Herring R, Reddy KR, Tran T, Bennett M, Nahass R, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, i in. (2016) Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology* 151(5):893-901.e1.
26. Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378935 (13.11.2017).
27. Gane EJ, Kowdley KV, Pound D, Stedman CAM, Davis M, Etzkorn K, Gordon SC, Bernstein D, Everson G, Rodriguez-Torres M, Tsai N, Khalid O, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, i in. (2016) Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 3, 4, or 6 Infections in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology* 151(5):902–909.
28. Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378961 (13.11.2017).
29. Wilson E, Covert E, Hoffmann J, Comstock E, Emmanuel B, Tang L, Husson J, Chua J, Price A, Mathur P, Rosenthal E, Kattakuzhy S, Masur H, Kottilil S. (2019) A pilot study of safety and efficacy of HCV retreatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with or without HIV (RESOLVE STUDY). *J. Hepatol.* 71(3):498–504.
30. Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience (RESOLVE). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745535.
31. Ruane P, Strasser SI, Gane EJ, Hyland RH, Shao J, Dvory-Sobol H, Tran T, Stamm LM, Brainard DM, Nyberg L, Shafran S. (2019) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for patients with HCV who previously received a Sofosbuvir/Velpatasvir-containing regimen: Results from a retreatment study. *J. Viral Hepat.*
32. Global Hepatitis Summit - Retreatment With Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks Is Safe and Effective for Patients Who Have Previously Received Sofosbuvir/Velpatasvir or Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. EASL Dostęp: http://www.natap.org/2018/HCV/061818_07.htm (26.4.2019).
33. Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03118843 (26.4.2019).
34. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN, Hinestrosa F, Dvory-Sobol H, Huang KC, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Thompson AJ, Sulkowski MS, i in. (2017) Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 66(4):1083–1089.
35. Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02300103 (14.12.2017).
36. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_11.htm (14.12.2017).
37. Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsuhashi H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, i in. (2018) Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int* 12(4):356–367.
38. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. (2019) Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *J. Viral Hepat.*

39. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, Conde I, Arencibia A, Arenas J, Gea F, Torras X, Luis Calleja J, Antonio Carrión J, Fernández I, María Morillas R, i in. (2019) Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J. Hepatol.* 71(4):666–672.
40. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. (2019) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. *Am. J. Gastroenterol.*
41. Bwa AH, Nangia G, Win STS, Maung ST, Han KAW, Htar SS, Wine LY, Ko WW, Oo MP, Hlaing NKT, Palecki J, Loza BL, Win KM, Reddy R. (2019) Strategy and Efficacy of Generic and Pan-genotypic Sofosbuvir/Velpatasvir in Chronic Hepatitis C Virus: A Myanmar Experience. *J Clin Exp Hepatol* 9(3):283–293.
42. Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Lara-Pérez MM, García-Bujalance S, Aldámiz-Echevarría T, Vera-Méndez FJ, Pineda JA, Casado M, Pascasio JM, Salmerón J, Alados-Arboledas JC, Poyato A, Téllez F, i in. (2019) High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. *J. Hepatol.* 71(5):876–888.
43. Childs-Kean LM, Brumwell NA, Lodl EF. (2019) Profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. *Infect Drug Resist* 12:2259–2268.
44. Djambazov S, Slavchev G, Encheva M, Mitova R, Vekov T. (2019) Comparative effectiveness of pan-genotypic therapies for the treatment of patients with hepatitis C virus infection in Bulgaria. *J Comp Eff Res*.
45. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. (2017) Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect. Dis.* 17(1):722.
46. Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. (2017) Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. *Journal of Viral Hepatitis*.
47. Martin MT, Deming P. (2017) Closing the Gap: The Challenges of Treating Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection. *Pharmacotherapy* 37(6):735–747.
48. Mettikanont P, Bunchorntavakul C, Reddy KR. (2019) Systematic review: epidemiology and response to direct-acting antiviral therapy in genotype 6 chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 49(5):492–505.
49. Chahine EB, Kelley D, Childs-Kean LM. (2018) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Pan-Genotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. *Ann Pharmacother* 52(4):352–363.
50. Li G, De Clercq E. (2017) Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res.* 142:83–122.
51. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02822794 (13.5.2019).
52. Polska Grupa Ekspertów HCV. (2019) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Dostęp: http://mavipuro.pl/jourarch/Z2019014.pdf.
53. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vosevi, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_pl.pdf (1.12.2019).
54. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Epclusa - sofosbuvir/velpatasvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf (1.12.2019).
55. (2019) Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/vosevi-h-c-psusa-00010619-201901-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
56. (2019) Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) (sofosbuvir/velpatasvir). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/epclusa-h-c-psusa-00010524-201812-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
57. (2020) Index to Drug-Specific Information. Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information (1.2.2020).
58. VigiAccess. Dostęp: http://www.vigiaccess.org/ (10.2.2020).
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Jacobson IM. (2016) The HCV Treatment Revolution Continues: Resistance Considerations, Pangenotypic Efficacy, and Advances in Challenging Populations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 12(10 Suppl 4):1–11.
65. (2014) Hepatitis C Trends Report. First Edition 2014. Gilead Dostęp: http://dph.illinois.gov/sites/default/files/1-21-15-Gilead-Hepatitis-C-Trends-Report-PDF-050416.pdf (22.3.2017).
66. AASLD / IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance. Dostęp: https://www.hcvguidelines.org/ (5.12.2019).
67. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. (2018) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 69(2):461–511.
68. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: http://ikarpro.pl/pl (12.2.2020).
69. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Klapaczyński J, Tudrujek-Zdunek M, Sitko M, Mazur W, Janczewska E, Pabjan P, Dybowska D, Buczyńska I, Czauż-Andrzejuk A, Belica-Wdowik T, Berak H, i in. (2020) Changes in patient profile, treatment effectiveness, and safety during 4 years of access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Polish Archives of Internal Medicine* 130(2):163–172.
70. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacjąleku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum)we wskazaniu:w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)". AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AWA/170_AWA_OT_4331_9_MAVIRET_WZW_C_29.12.2017.pdf (15.7.2019).
71. 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.
72. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacjąleku Zepatier (grazoprewir + elbaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4877-026-2017-zlc (19.7.2019).
73. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, Loperto I, Gentile I, Auriemma F, Caporaso N. (2013) Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 19(18):2793–2798.
74. (2016) Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Dostęp: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf.
75. Committee for Medicinal Products for Human Use. (2016) Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
76. Program lekowy B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typy C terapią bezinterferonową (ICD10 B18.2). Minister Zdrowia Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/06/B.71.nowy-od-11.2015.docx (20.3.2017).
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. Common Drug Review. Załącznik 5*. 2014.
78. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41(4):790–800.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. *Value Health* 19(5):544–551.
80. Younossi Z. The Chronic Liver Disease Questionnaire- Hepatitis C (CLDQ-HCV): A Sensitive and Valid Health Related Quality of Life Instrument. *AASLD LiverLearning*; 11 listopad 2012; *AASLD LiverLearning*,.

15. Spis tabel

Tabela 1. Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO 14
Tabela 2. Zarejestrowane schematy terapeutyczne SOF/VEL/VOX w populacji po niepowodzeniu DAA (w tym po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A) 16
Tabela 3. Zarejestrowane schematy terapeutyczne SOF/VEL+RBV w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A 16
Tabela 4. Zestawienie badań włączonych do analizy 24
Tabela 5. Skrócona charakterystyka badań/ ramion SOF/VEL/VOX i PLC włączonych do analizy klinicznej 31
Tabela 6. Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SOF/VEL/VOX w skali Cochrane (RoB2) 32
Tabela 7. Skrócona charakterystyka badań/ ramion SOF/VEL+RBV włączonych do analizy klinicznej 34
Tabela 8. Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SOF/VEL+RBV w skali Cochrane (RoB2) 35
Tabela 9. Skuteczność SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A ogółem oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV, obecność marskości, rodzaj wcześniejszego leczenia oraz mutację RAS 37
Tabela 10. Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV 39
Tabela 11. Ogólny profil bezpieczeństwa z badania POLARIS-I – kumulacja ilościowa 42
Tabela 12. Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV 42
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania) 43
Tabela 14. Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV w badaniach RWD 45
Tabela 15. Zestawienie danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A zakażonych GT1-6 HCV w badaniach RWD 49
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD 49
Tabela 17. Ocena jakości życia w trakcie terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem wartości wyjściowych oraz w porównaniu z placebo (na podstawie wyników badania POLARIS-I) [16] 51
Tabela 18. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na luty 2020) [58] 54
Tabela 19. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych 56
Tabela 20. Wyniki przeszukania w bazie Pubmed 76
Tabela 21. Wyniki przeszukania w bazie Embase 76
Tabela 22. Wyniki przeszukania w bazie Cochrane 76
Tabela 23. Przeszukanie źródeł dodatkowych 77
Tabela 24. Zapytanie kliniczne I - tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów 77
Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania POLARIS-I na podstawie Cochrane Handbook 106
Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TRILOGY-III na podstawie Cochrane Handbook 110
Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Izumi 2018 na podstawie Cochrane Handbook 114
Tabela 28. Ocena wiarygodności badań nRCT dla SOF/VEL/VOX w skali NICE 118

Tabela 29. Ocena wiarygodności badań nRCT dla SOF/VEL w skali NICE 118
Tabela 30. Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych 119
Tabela 31. Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A 120
Tabela 32. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC u pacjentów po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A z podziałem na podgrupy 120
Tabela 33. Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV 121
Tabela 34. Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów bez względu na marskość wątroby 121
Tabela 35. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV bez względu na marskość wątroby 122
Tabela 36. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem mutacji RAS 123
Tabela 37. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem genotypu, bez względu na marskość wątroby 124
Tabela 38. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby 125
Tabela 39. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem genotypu 125
Tabela 40. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby 126
Tabela 41. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych w podgrupach względem genotypu 128
Tabela 42. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby 129
Tabela 43. Skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A ogółem oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV, obecność marskości, rodzaj wcześniejszego leczenia oraz mutację RAS 129
Tabela 44. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby oraz GT w badaniach RWD 131
Tabela 45. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby oraz GT w badaniach RWD 131
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC – porównanie bezpośrednie 132
Tabela 47. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów u pacjentów wcześniej leczonych DAA z podziałem względem marskości wątroby, bez względu na rodzaj wcześniejszego leczenia oraz GT 132
Tabela 48. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa (szczegółowe punkty końcowe) u pacjentów u pacjentów wcześniej leczonych DAA z podziałem względem marskości wątroby 135
Tabela 49. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych DAA w badaniach RWD 138
Tabela 50. Definicje punktu końcowego SVR12 140
Tabela 51. Definicje punktu końcowego nawrót choroby 140
Tabela 52. Definicje punktu końcowego przełom wirusologiczny 140
Tabela 53. Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C 141
Tabela 54. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration 144

Tabela 55. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....148
Tabela 56. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....148
Tabela 57. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II – przykładowa ocena w skali AMSTAR II.....151
Tabela 58. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....152
Tabela 59. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....152

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA 25
Rysunek 2. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa + RBV) (porównanie pośrednie bez dostosowania) 40
Rysunek 3. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa +RBV) w zależności od genotypu HCV (porównanie pośrednie bez dostosowania) 40
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności marskości wątroby (porównanie pośrednie bez dostosowania) 41
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności mutacji RAS NS5A (porównanie pośrednie bez dostosowania) 41
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa +RBV) (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD 46
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od genotypu HCV (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD 47
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) w zależności od obecności marskości wątroby (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD 47
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od rodzaju wcześniejszej terapii (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD 48
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Vosevi) względem SOF/VEL+RBV 24 tyg. (Epclusa+RBV) w zależności od obecności mutacji RAS (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach rWD 48

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 20.
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir OR “sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir” OR (sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir) OR sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir OR “SOF/VEL/VOX “ OR “GS-7977/GS-5816/GS-9857” OR (sofosbuvir AND GS-5816 AND GS-9857) OR GS-9857 OR Vosevi	96
#2	"sofosbuvir/velpatasvir" OR GS-5816 OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "sofosbuvir / velpatasvir" OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR Epclusa	298
#3	**#1 OR #2**	**309**
	Data ostatniego przeszukania: 12.02.2020	

Dodatkowo, dokonano przeszukania pod względem słów kluczowych: Velpanat, SoviHep, Resof, Velasof, Velakast, Hepcvel. Nie odnaleziono dodatkowych wyników.

Tabela 21.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	‘sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir’ OR ‘sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir’ OR (sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir) OR sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir OR ‘SOF/VEL/VOX’ OR ‘GS-7977/GS-5816/GS-9857’ OR (sofosbuvir AND GS-5816 AND GS-9857) OR ‘GS-9857’ OR Vosevi	376
#2	'sofosbuvir/velpatasvir' OR ‘GS-5816’ OR 'velpatasvir/sofosbuvir' OR 'sofosbuvir / velpatasvir' OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR epclusa	1339
#3	Velpanat OR SoviHep OR Resof OR Velasof OR Velakast OR Hepcvel	**5**
#4	**#1 OR #2 OR #3**	**1361**
	Data ostatniego przeszukania: 12.02.2020	

Dodatkowo, dokonano przeszukania pod względem słów kluczowych: Velpanat, SoviHep, Resof, Velasof, Velakast, Hepcvel. Nie odnaleziono dodatkowych wyników.

Tabela 22.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir OR “sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir” OR (sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir) OR sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir OR “SOF/VEL/VOX “ OR “GS-7977/GS-5816/GS-9857” OR (sofosbuvir AND GS-5816 AND GS-9857) OR GS-9857 OR Vosevi	49
#2	"sofosbuvir/velpatasvir" OR GS-5816 OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "sofosbuvir / velpatasvir" OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR Epclusa	151
#3	**#1 OR #2**	**158**
	Data ostatniego przeszukania: 12.02.2020	

Dodatkowo, dokonano przeszukania pod względem słów kluczowych: Velpanat, SoviHep, Resof, Velasof, Velakast, Hepcvel. Nie odnaleziono dodatkowych wyników.

A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 23.
Przeszukanie źródeł dodatkowych

Przeszukane źródło	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania – materiały włączone do dalszej analizy
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)		
ClinicalTrials.gov	Sofosbuvir AND Velpatasvir AND Voxilaprevir/ Studies With Results	6
	Sofosbuvir AND Velpatasvir/ Studies With Results	2
http://www.hcv-trials.com/	SOF/VEL/VOX	1
	SOF/VEL±RBV	0
Gilead	Vosevi	Strona odsyła do ClinicalTrials.gov
FDA	Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir	1
	Vosevi	
EMA	Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir (search by keyword in title)	1
	Vosevi (search by keyword in title)	
IQWIG	Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir	1
	Vosevi	
NICE	Sofosbuvir AND velpatasvir AND voxilaprevir	1
	Vosevi	
Towarzystwa/Konferencje		
The National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	Sofosbuvir AND Velpatasvir AND Voxilaprevir:	3
	Sofosbuvir AND Velpatasvir:	1
Data przeszukania: 12.02.2020		

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań. Odnaleziono jedynie publikacje dodatkowe do badań włączonych do analizy.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 24.
Zapytanie kliniczne I - tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Scotto 2019	Publikacja niedostępna.	-	Rev Recent Clin Trials. 2019 Mar 6. pii: RRCT-EPUB-97111
2.	Summers 2018	Publikacja niedostępna.	-	Drugs Today (Barc). 2018 Apr;54(4):255-268..
3.	Liu 2018	Populacja	Brak analizy ocenianej populacji	Sci Rep. 2018 Sep 12;8(1):13699
4.	von Felden 2018	Populacja	Oceniany komparator przyjmowało <5 osób	Aliment Pharmacol Ther. 2018 May; 47(9):1288-1295

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
5.	Belperio 2019	Populacja	Brak analizy ocenianej populacji	J Hepatol. 2019 Jan;70(1):15-23
6.	Gane 2016	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Gastroenterology. 2016 Sep;151(3):448-456.e1
7.	Jacobson 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Gastroenterology. 2017 Jul;153(1):113-122.
8.	Nazario 2017	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej.	Journal of Hepatology. 2017;66:S506-S507
9.	Pianko 2015	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Ann Intern Med. 2015 Dec 1;163(11):809-17
10.	Sood 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Hepatol Int. 2019 Mar;13(2):173-179
11.	Younossi 2016	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	J Hepatol. 2016 Jul;65(1):33-39
12.	Younossi 2016	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Clin Infect Dis. 2016 Oct 15;63(8):1042-1048
13.	Younossi 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Liver Int. 2017 Dec;37(12):1796-1804
14.	Younossi 2018	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.	Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan; 47(2):259-267
15.	Fathi 2017	Populacja	Opracowanie wtórne systematyczne; nie oceniono interwencji w przedmiotowej populacji	BMC Infectious Diseases. 2017;17:
16.	Semela 2017	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	Swiss Medical Weekly. 2017;147:10S
17.	Liu 2018	Populacja	Brak analizy populacji docelowej.	Scientific reports. 2018;8:13699
18.	Lawitz 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	Gastroenterology. 2019;156:S-1343
19.	Andreychyn 2019	Populacja	Brak analizy ocenianej populacji.	Journal of Gastroenterology and Hepatology Research. 2019;8:2972-2974
20.	Due 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	BioMed Research International. 2019;2019:
21.	Brown 2019	Populacja	Brak informacji o rodzaju wcześniejszego leczenia	Gastroenterology. 2019;156:S-1344
22.	Gil-Sierra 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A108
23.	Tan 2019	Populacja	Brak informacji o rodzaju wcześniejszego leczenia	Canadian Liver Journal. 2019;2:27-28
24.	Pasulo 2019	Populacja	Brak informacji o rodzaju wcześniejszego leczenia	Journal of Hepatology. 2019;70:e234-e235
25.	Soria 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	Journal of Hepatology. 2019;70:e241
26.	Singal 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu. Pacjenci po terapi HCC	Gastroenterology. 2019;156:1683-1692.e1
27.	Pinero 2019	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczenia DAA	Liver International. 2019;39:1033-1043

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
28.	Sonderup 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu	South African Medical Journal. 2019;109:607-608
29.	Singal 2019	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu. Pacjenci po terapi HCC	Gastroenterology. 2019;157:1253-1263.e2
30.	Perez 2019	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczenia DAA	PLoS One. 2019 Aug 30;14(8):e0221231. doi: 10.1371/journal.pone.0221231
31.	de Avila Machado 2019	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczenia DAA	J Manag Care Spec Pharm. 2019 Jun;25(6):697-704
32.	Piecha 2019	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby	Hepatol Commun. 2019 Mar 18;3(5):614-619
33.	Degasperi 2019	Interwencja/komparator	u 22% pts podawano RBV; brak możliwości analizy w podgrupie bez RBV	J Hepatol. 2019 Dec;71(6):1106-1115
34.	Hlaing 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	J Viral Hepat. 2019 Oct;26(10):1186-1199. doi: 10.1111/jvh.13133. Epub 2019 Jun 10.
35.	Flamm 2017	Interwencja/komparator	Analiza łączna badań POLARIS	Gastroenterology. 2017;152:S1057-S1058
36.	Falade-Nwulia 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym.	Annals of Internal Medicine. 2017;166:637-648
37.	Ferreira 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym.	Clinical Drug Investigation. 2017;37:635-646
38.	Kozbial 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji.	Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2017;45:373-375
39.	Wyles 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji.	Journal of Hepatology. 2017;66:703-710
40.	Cacoub 2018	Interwencja/komparator	Brak analizy w subgrupach pacjentów względem przyjmowanego leczenia.	Value Health. 2018 Oct;21(10):1218-1225
41.	Cervino 2018	Interwencja/komparator	Brak ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym.	Ann Pharmacother. 2018 Nov;52(11):1152-1157
42.	Chahine 2017	Interwencja/komparator	Brak ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym.	Ann Pharmacother. 2017 Jan;51(1):44-53
43.	Majumdar 2016	Interwencja/komparator	Brak ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym.	Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jun;43(12):1276-92
44.	Miller 2017	Interwencja/komparator	Brak oceny interwencji w opracowaniu wtórnym	American Journal of Health-System Pharmacy. 2017;74:1045-1052
45.	Stawarz 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Open Forum Infectious Diseases. 2017;4:S205
46.	Saba 2018	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Journal of Infection in Developing Countries. 2018;12:
47.	Gro 2018	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2018;56:351-360

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
48.	Kronfli 2018	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:
49.	Sikavi 2018	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Digestive Diseases and Sciences. 2018;63:2829-2839
50.	Gorka 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2019;:
51.	Stepanova 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Gastroenterology. 2019;156:S-1339
52.	Torres 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	American Journal of Gastroenterology. 2019;114:250-257
53.	Lv 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2019;31:382-388
54.	Kim 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Canadian Liver Journal. 2019;2:83-84
55.	Margusino-Framinan. 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A220
56.	Cooper 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Canadian Liver Journal. 2019;2:76
57.	Martín López 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A110
58.	Sáez-Torres 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A112-A113
59.	Kim 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:
60.	Larrey 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Hepatology. 2019;70:e228-e229
61.	Martins 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Hepatology. 2019;70:e231
62.	Mangia 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Hepatology. 2019;70:e2-e3
63.	Drysdale 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Hepatology. 2019;70:e131
64.	Maticic 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Hepatology. 2019;70:e232
65.	Buggisch 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	PLoS ONE. 2019;14:
66.	Smith 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Journal of Hepatology. 2019;70:e158-e159
67.	Han 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Virology Journal. 2019;16:
68.	Pecoraro 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2019;9:522-538
69.	Borisov 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Turkish Journal of Gastroenterology. 2019;30:S311
70.	Mücke 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Liver International. 2019;39:1652-1660

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
71.	Modi 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	American Journal of Gastroenterology. 2019;114:S1614-S1615
72.	Villani 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Journal of Viral Hepatitis. 2019;26:1249-1256
73.	Margusino-Framináan 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	Value in Health. 2019;22:S640
74.	Soria 2020	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Liver Int. 2020 Jan 22
75.	Evon 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	J Hepatol. 2019 Sep;71(3):486-497
76.	Han 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Virol J. 2019 Jun 3;16(1):74
77.	Lu 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy w podgrupach względem schematu	J Viral Hepat. 2019 Oct;26(10):1210-1217
78.	Butt 2020	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Cureus. 2020 Jan 1;12(1):e6537
79.	Dietz 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov 6. pii: S1542-3565(19)31260-1
80.	Buggisch 2019	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	PLoS One. 2019 Apr 4;14(4):e0214795
81.	Gane 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Gane 2017.	Hepatology International. 2017;11:S103
82.	Izumi 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Izumi 2018.	Hepatology. 2017;66:111A-112A
83.	Izumi 2018	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Izumi 2018.	Gut. 2018;67:A99
84.	Bourliere 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania POLARIS-I.	Hepatology. 2017;66:633A-634A
85.	Younossi 2018	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania POLARIS-I.	Journal of Hepatology. 2018;68:S312
86.	Jacobson 2016	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania POLARIS-II.	Hepatology. 2016;64:1126A
87.	Zeuzem 2016	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania POLARIS-IV.	Hepatology. 2016;64:59A
88.	Hyland 2018	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Sood 2019.	Hepatology International. 2018;12:S240
89.	Struble 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań POLARIS I i IV	Hepatology. 2017 Oct 23
90.	Thompson 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań POLARIS I i IV	Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2017;32:109-110

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
91.	Younossi 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań POLARIS I-IV.	Journal of Hepatology. 2017;66:S114
92.	Younossi 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań POLARIS I-IV.	Gastroenterology. 2017;152:S1062
93.	Izumi 2019	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.	Hepatology International. 2019;13:S94
94.	Sarrazin 2017	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań POLARIS	Journal of Hepatology. 2017;66:S299
95.	Nahass 2016	Punkty końcowe	Analiza łaczna; brak dodatkowych PK	Open Forum Infectious Diseases. 2016;3:
96.	Lawitz 2018	Punkty końcowe	Analiza łaczna; brak dodatkowych PK	Gastroenterology. 2018;154:S-1103-S-1104
97.	Bacon 2018	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Gastroenterology. 2018;154:S-1192-S-1193
98.	Meyer 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A111
99.	Dietz 2019	Punkty końcowe	Analiza dot. pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX	Journal of Hepatology. 2019;70:e219-e220
100.	Perez 2019	Punkty końcowe	Analiza łaczna; brak dodatkowych PK	J Hepatol. 2019 Nov;71(5):876-888
101.	Tsai 2019	Punkty końcowe	Ocena zmian w charakterystyce wyjściowej pts rozpoczynających DAA	Am J Manag Care. 2019 Jul;25(7):319-323.
102.	Gordon 2017	Typ publikacji.	Analiza łączna badań POLARIS	Gastroenterology. 2017;152:S1088
103.	Reddy 2017	Typ publikacji.	Analiza łączna badań POLARIS	Gastroenterology. 2017;152:S1062
104.	Cory 2018	Typ publikacji.	Opinia ekspertów.	Expert Opin Pharmacother. 2018 May;19(7):749-757
105.	Weisberg 2017	Typ publikacji.	Opinia ekspertów.	Expert Opin Pharmacother. 2017 Apr; 18(5):535-543
106.	O'Brien 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niestystematyczne.	Gastroenterology. 2017 Dec;153(6):1694-1695
107.	Kilaru 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Future Virology. 2019;14:61-71
108.	Abramowicz 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	JAMA. 2017 Feb 14;317(6):639-640
109.	Bourliere 2018	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2018;11:
110.	Greig 2016	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Drugs. 2016 Oct;76(16):1567-1578
111.	Heo 2018	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Drugs. 2018 Apr;78(5):577-587
112.	Hull 2016	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Current Infectious Disease Reports. 2016;18:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
113.	Johnson 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Current Infectious Disease Reports. 2017;19:
114.	Kahveci 2016	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Turkish Journal of Gastroenterology. 2016;27:206-207
115.	Kish 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	P and T. 2017;42:316-329
116.	Mathur 2018	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Antivir Ther. 2018 Sep 13
117.	Pearlman 2018	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov; 48(9):914-923
118.	Sadler 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2017;9:
119.	Sokol 2017	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Am Fam Physician. 2017 May 15; 95(10):664-666.
120.	Tamori 2016	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Mediators of Inflammation. 2016;2016:
121.	Zignego 2018	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Acta Biomed. 2018 Oct 8;89(3):321-331
122.	Tamori 2016	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Mediators of Inflammation. 2016;2016:
123.	Gentile 2016	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Expert Opinion on Investigational Drugs. 2016;25:557-572
124.	Traynor 2016	Typ publikacji.	News	American Journal of Health-System Pharmacy. 2016;73:1120
125.	Shrestha 2018	Typ publikacji.	Abstrakt	Gastroenterology. 2018;154:S-1194-S-1195
126.	Wyles 2018	Typ publikacji.	Abstrakt	Gastroenterology. 2018;154:S-1104
127.	Wuerth 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Future Virology. 2019;14:715-727
128.	Hezode 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Gastroenterology. 2019;156:S-1218
129.	Mathur 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Antiviral Therapy. 2019;24:1-10
130.	Naggie 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Topics in Antiviral Medicine. 2019;26:104-108
131.	Burgui 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A110
132.	Brancaccio 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e212-e213
133.	Di Maio 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e218-e219
134.	Vermehren 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e245
135.	Degasperi 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e217
136.	Bacon 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e209
137.	Boyle 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Hepatology. 2019;70:e212
138.	NA 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Prescrire International. 2019;28:89-91
139.	Papaluca 2019	Typ publikacji.	Abstrakt	Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2019;34:72-73

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
140.	Bourliere M. 2019	Typ publikacji.	Edytorial	Gastroenterology. 2019;157:1473-1475
141.	Bourliere 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Int J Antimicrob Agents. 2019 Jun;53(6):755-760
142.	Pawlotsky 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Semin Liver Dis. 2019 Jul;39(3):354-368
143.	Douglas 2019	Typ publikacji.	Opis przypadku	J Infect Dis. 2019 Jul 19;220(4):720-722
144.	Link 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Bioorg Med Chem Lett. 2019 Aug 15;29(16):2415-2427
145.	NA 2019	Typ publikacji.	Praca poglądowa.	Aust Prescr. 2019 Jun;42(3):108-109
146.	Urbánek 2016	Język.	Publikacja w języku czeskim.	Gastroenterologie a Hepatologie. 2016;70:553-554
147.	Franke 2016	Język.	Publikacja w języku niemieckim.	Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2016;54:280-282
148.	Lichert 2017	Jezyk	Publikacja w języku niemieckim.	Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2017;55:722-724

Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy

B.1. Charakterystyki badań dla SOF/VEL/VOX

B.1.1. Badania eksperymentalne

POLARIS-I [10–20]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tyg.owej terapii SOF/VEL/VOX w porównaniu do placebo (PLC) u pacjentów z przewlekłym WZW C, leczonych wcześniej NS5A	
Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**
1. Wiek ≥18 lat, 2. BMI ≥18kg/m^2, 3. HCV RNA ≥10^4 IU/ml podczas skriningu, 4. Przewlekłe WZW C GT1–6 (≥6 miesięcy), udokumentowane wcześniejszą historią medyczną lub biopsją wątroby, 5. Pacjenci wcześniej leczeni NS5A (terapia minimum 4-tyg.): a. Ostatnie leczenie musi być zakończone przynajmniej 8 tyg. przed skriningiem, b. pacjenci nie mogli przerwać ostatniego schematu leczenia z powodu działań niepożądanych lub niepowodzenia leczenia wynikającego z niestosowania się do zaleceń terapii, c. dokumentacja medyczna pacjenta musi zawierać wystarczającą ilość szczegółów dotyczących wcześniejszego leczenia oraz potwierdzić kwalif kowalność. 6. Obrazowanie wątroby w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem u pacjentów z marskością wątroby w celu wykluczenia HCC. 7. Stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole. 8. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5–6, Fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 + APRI >2.	1. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu: a. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, który może wpływać na wchłanianie badanego leku; b. Trudności w pobieraniu krwi i/lub zły dostęp żylny, c. Niewyrównana marskość wątroby; d. Pacjenci po przeszczepie narządów litych; e. Istotna kliniczne choroba serca; f. Pacjenci z niestabilnym stanem psychicznym w tym hospitalizacja, próba samobójcza i/lub okres niezdolności do pracy spowodowany chorobą psychiczną w ciągu dwóch lat przed skriningiem; g. Nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed skriningiem, z wyjątkiem określonych nowotorów, które zostały skutecznie wyleczone metodą chirurgiczną (m.in. nowotwór podstawnokomórkowy skóry); h. Znaczna alergia na leki (np. hepatotoksyczność) 2. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu, 3. Nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych podczas skriningu, 4. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, 5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV, 6. Infekcja HBV lub HIV. 7. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu bądź narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem. 8. Znana nadwrażliwość na badany lek, jego metabolity lub substancje pomocnicze.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs **Pozostałe PK**: SVR4, SVR24, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*)), nawrót, profil bezpieczeństwa	

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	**PLC->SOF/VEL/VOX 12 tyg.[a]**
Liczba pacjentów		263	152
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0	0
	DAA-naive	0	0
	DAA-exp.	100[b]	100[c]

POLARIS-I [10–20]			
Wiek w latach, średnia [zakres]		58 [27-84]	59 [29-80]
Odsetek mężczyzn [%]		76	80
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		80	82
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	38	77
	1b	17	20
	1 inne	2	1
	2	2	0
	3	30	0
	4	8	0
	5	<1	0
	6	2	1
	nieznany	<1	0
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,7)	6,3 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	46	34
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0
Interwencja i komparator			
Schemat badania		SOF/VEL/VOX przez 12 tyg., PLC przez 12 tyg., następnie pacjenci leczeni PLC mogli otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tyg., układ równoległy	
Interwencje		SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD	
Kointerwencje		bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 24 tyg.e FU PLC 12 tyg. OI/ 4 tyg. FU PLC→SVV 12 tyg. OI/ bd	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA[d]/IIC[e]	
Randomizacja		TAK; dla GT1 kod generowany komputerowo, zastosowano metodę IWRS, 1:1 ze stratyfikacją względem marskości wątroby Brak randomizacji dla pozostałych genotypów, pacjenci włączani do ramienia SOF/VEL/VOX 12 tyg.	
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe (IWRS)	
Zaślepienie		Tak, opis metody prawidłowy	
Utrata z badania		**PLC:** 3/152 (2%), opis prawidłowy (AEs – 3) **SOF/VEL/VOX:** 3/264 (1%) opis prawidłowy (nigdy nie przyjął leku – 1, AE – 1; utrata z okresu FU – 1)	
Metody implementacji danych utraconych		W przypadku SVR12, pacjenci u których poziom HCV RNA nie był oceniany po 12 tyg. od zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu, zostali sklasyfikowani jako pacjenci, którzy nie osiągnęli SVR12, z wyjątkiem tych pacjentów, których poziom HCV RNA w surowicy wynosił <15 IU/ml zarówno przed jak i po 12 tyg. od zakończenia leczenia. Wyn ki SVR 12 tyg. po leczeniu zostały zaimputowane dla tych pacjentów	

POLARIS-I [10–20]	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (nie podano wersji)
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*[f]
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanego leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Nowa Zelandia, Portoryko, UK)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Pacjenci przyjmowali PLC przez 12 tyg., następnie wszyscy przyjmowali SOF/VEL/VOX 12 tyg.
b) 161 (61%) pacjentów leczonych NS5A + NS5B, 83 (32%) NS5A + NS3 ± NS5B, 18 (7%) NS5A, 1 (<1%) NS5B (włączony w wyniku błędu);
c) 80 (53%) pacjentów leczonych NS5A + NS5B, 62 (41%) NS5A + NS3 ± NS5B, 9 (6%) NS5A, 1 (1%) NS5B + NS3 (włączony w wyniku błędu);
d) Dla GT1;
e) Dla GT innych niż GT1;
f) Wykazanie przewagi względem predefiniowanej skuteczności (85%) przy poziomie istotności <0,05.

GS-US-367-1168 [25, 26]

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, badanie otwartej próby, fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF/VEL/VOX u pacjentów z przewlekłym WZW C GT1.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C GT1; 3. HCV RNA ≥10^4 IU/ml podczas skriningu, 4. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5–6, Fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 + APRI >2; 5. Stosowanie przynajmniej dwóch metod antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyzn aktywnych seksualnie.	1. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu. 2. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, 3. Niewyrównana marskość wątroby (aktywna lub w wywiadzie); 4. HCC bądź inny istotny klinicznie nowotwór złośliwy; 5. Koinfekcja HBV lub HIV. 6. Nieprawidłowe wyniki badań labolatoryjnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		Kohorta 2	
		SOF/VEL/VOX 12 TYG.	SOF/VEL/VOX 12 TYG.
Liczba pacjentów		31	32
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0	0
	DAA-naive	0	0
	DAA-exp.	100[b]	100[c]
Wiek w latach, średnia (SD)		57 (7,8)	59 (6,5)
Odsetek mężczyzn [%]		74	81
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		87	81
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	87	75
	1b	13	25
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia		6,4 (0,8)	6,0 (0,6)

GS-US-367-1168 [25, 26]			
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	0	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0
Interwencja i komparator[a]			
Schemat badania		**Kohorta 2 (leczeni DAA):** SOF/VEL + VOX przez 12 tyg.	
Interwencje		SOF/VEL+VOX w dawce 400/100+100 mg QD	
Kointerwencje		bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 24 tyg. FU	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIC	
Randomizacja		NIE	
Ukrycie kodu alokacji		n/d	
Zaślepienie		NIE	
Utrata z badania		**Kohorta 2:** 0/63 (0), opis prawidłowy	
Metody implementacji danych utraconych		bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, na każdej wizycie kontrolnej oraz 30 dni po zakończeniu leczenia poprzez badanie fizykalne, przegląd zdarzeń niepożądanych oraz wyniki testów labolatoryjnych. Stosowano słownik MedDRA 19.0	
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby	
Metoda analizy wyników		mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Nowa Zelandia, Portoryko)	
Sponsor badania		Gilead Sciences	

a) W badaniu były też inne ramiona ale ze względu na brak rejestracji w ocenianej populacji nie zostały włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyk;
b) 17 (55%) pacjentów leczonych NS5A± inny DAA (w tym: 5 (16%) LDV, 5 (16%) DCV, 7 (23%) inny), 14 (45%) pacjentów leczonych NS3/4A + NS5B (w tym: 8 (26%) SOF + SMV, 6 (19%) inne);
c) 12 (38%) pacjentów leczonych NS5A ± inny DAA (w tym: 2 (6%) LDV, 6 (19%) DCV, 4 (13%) inny), 20 (62%) pacjentów leczonych NS3/4A + NS5B (w tym: 17 (53%) SOF + SMV, 3 (9%) inny);

GS-US-367-1169 [27, 28]	
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, badanie otwartej próby, fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF/VEL/VOX u pacjentów z przewlekłym WZW C GT2-6.	
Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**
1. Wiek ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C GT2-6; 3. HCV RNA ≥10^4 IU/ml podczas skriningu, 4. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5–6, Fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 + APRI >2; 5. Stosowanie przynajmniej dwóch metod antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyzn aktywnych seksualnie.	1. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu. 2. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, 3. Niewyrównana marskość wątroby (aktywna lub w wywiadzie); 4. HCC bądź inny istotny klinicznie nowotwór złośliwy; 5. Koinfekcja HBV lub HIV. 6. Nieprawidłowe wyn ki badań labolatoryjnych

GS-US-367-1169 [27, 28]			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs **Pozostałe PK**: SVR4, SVR24, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		**Kohorta 2**	
		SOF/VEL/VOX 12 TYG.	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**
Liczba pacjentów		36	29
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0	0
	DAA-naive	47[b]	34[c]
	DAA-exp.	53[d]	66[e]
Wiek w latach, średnia (SD)		57 (8,3)	58 (7,0)
Odsetek mężczyzn [%]		72	72
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		81	79
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**2**	36	28
	3	50	59
	4	11	10
	6	3	3
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,7)	6,4 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	0	100
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0
Interwencja i komparator[a]			
Schemat badania		**Kohorta 2 (TE):** SOF/VEL+VOX przez 12 tyg.	
Interwencje		SOF/VEL+VOX w dawce 400/100+100 mg QD	
Kointerwencje		bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL+VOX 12 tyg. OI/ 24 tyg.e FU	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIC	
Randomizacja		NIE	
Ukrycie kodu alokacji		n/d	
Zaślepienie		NIE	
Utrata z badania		**SOF/VEL+VOX 12 tyg. bez marskości:** 1/36 (3%) opis prawidłowy (1– zgon przed ukończeniem badania) **SOF/VEL+VOX 12 tyg. z marskością:** 2/29 (7%) opis prawidłowy (1 – AEs, 1 – utrata z powodu braku skuteczności terapii).	

GS-US-367-1169 [27, 28]	
Metody implementacji danych utraconych	Utracone dane dotyczące SVR12 implementowano jako „sukces" jeśli wcześniejsze wartości HCV RNA były < LLOQ, w innym wypadku utracone dane imputowano jako niepowodzenie
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 18,1
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej ka kulacji próby
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Nowa Zelandia, Portoryko)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) W badaniu oceniano jeszcze jedno ramię, ale ze względu na brak rejestracji w ocenianej populacji (terapia 6-tygodniowa) nie zostało ono włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono go w opisie charakterystyk;
b) 12 (71%) pacjentów leczonych PegIFN+RBV, 4 (24%) – IFN+RBV oraz 1 (6%) z monoterapią IFN lub pegIFN;
c) 7 (70%) pacjentów leczonych PegIFN+RBV, 1 (10%) – IFN+RBV i 2 (20%) z monoterapią IFN lub pegIFN;
d) 14 (39%) pacjentów leczonych SOF+RBV ± PegIFN, 5 (14%) pacjentów leczonych innymi DAAs (1 – DCV+INX-08189+RBV, 2 – 2D, 2 – GZR/EBR±RBV);
e) 17 (59%) pacjentów leczonych SOF+RBV ± PegIFN, 2 (7%) pacjentów leczonych innymi DAAs (1 – SOF/DCV, 1 – SOF/SIM).

TRILOGY III [21–24]

Randomizowane, jednoośrodkowe, badanie otwartej próby, fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tyg.owej terapii SOF/VEL/VOX stosowanej z lub bez RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C GT1, leczonych wcześniej DAA

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C GT1; 3. HCV RNA ≥10^4 IU/ml podczas skriningu; 4. BMI ≥18kg/m^2; 5. Pacjenci nieskutecznie leczeni ≥1 lekiem DAA (NS3/4A, NS5A lub NS5B) z lub bez RBV i/lub pegIFN przez ≥6 tyg.: a. Ostatnie leczenie musi być zakończone przynajmniej w ciągu 8 tyg. przed skriningiem,; 6. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością; 7. Stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole.	1. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu m.in.: a. Pacjenci po przeszczepie narządów litych, b. Choroba płuc lub serca c. Porfiria 2. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu; 3. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu; 4. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 5. Niewyrównana marskość wątroby; 6. Koinfekcja HIV lub HBV. 7. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		SOF/VEL/VOX 12 tyg.[a]
Liczba pacjentów		24
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[b]
Wiek w latach, średnia (zakres)		54 (18-71)
Odsetek mężczyzn [%]		67
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		71

TRILOGY III [21–24]		
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	88
	1b	12
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,2 (0,4)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	46
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator[a]		
Schemat badania		SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.
Interwencje		SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 24 tyg.e FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Randomizacja		TAK (brak opisu metody randomizacji) ze stratyfikacją względem stosowania inhibitorów NS5A i marskością wątroby
Ukrycie kodu alokacji		bd
Zaślepienie		NIE
Utrata z badania		**SOF/VEL/VOX** 0/24 (0%) opis prawidłowy
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		MedDRA 19,0
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy badawczej
Metoda analizy wyników		mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Lokalizacja badania		Jednoośrodkowe (USA)
Sponsor badania		Gilead Sciences

a) W badaniu oceniano jeszcze jedno ramię, ale ze względu na brak rejestracji w ocenianej populacji (terapia w skojarzeniu z RBV) nie zostało ono włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono go w opisie charakterystyk;
b) 3 (13%) pacjentów leczonych NS5A, 1 (4%) NS5A + NS5B, 6 (25%) NS5A + NS5B + NS3; 5 (21%) NS5B, 6 (25%) NS3, 3 (13%) NS5B + NS3.

RESOLVE [29, 30]

Wieloośrodkowe badanie pilotażowe fazy IIb zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów z GT1 WZW C, wcześniej leczonych DAA.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥18 lat; 2. Dostępność przez kolejne 44 tygodnie FU od momentu właczenia; 3. Nawracajace WZW C GT1; 4. Wcześniejsza terapia DAA; 5. Stosowanie metod antykoncepcji uwzględnionych w protokole badania; 6. Pacjeci z koinfekcją WZW B muszą posiadać dowód na infekcję przewlekłą oraz przechodzić terapię kontrolującą chorobę; 7. Pacjenci z koinfekcją HIV muszą mieć status HIV (jedno z poniższych): a. Nieleczone HIV przez >8 tyg. przed skriningiem, CD4>500, brak inicjacji terapii ARV przez cały okres trwania badania; b. Supresja HIV lub stała terapia ARV zatwierdzona protokołem przez >4 tygodnie przed skriningiem.	1. Niewyrównana marskość wątroby; 2. Brak dostępu żylnego; 3. Wcześniejsza terapia DAA została ukończona bądź przerwana <8 tygodni przed włączeniem do badania; 4. Istotna klinicznie choroba, przeszczep narządów, i/lub przyjmowanie leków mogących mieć istotny wpływ na leczenie lub zgodność z protokołem aktualnie lub w historii; 5. Przewlekła choroba wątroby o innej etiologii niż WZW (np. hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór antytypsyny alfa-1, zapalenie dróg żółciowych); 6. Nieprawidłowe wyn ki badań labolatoryjnych; 7. Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę w trakcie trwania badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, liczba pacjentów u których wystąpiły AE stopnia 3 i 4, przerwanie terapii z powodu AE
Pozostałe PK: EOT, SVR4, SVR24, szczegółowy profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		SOF/VEL/VOX 12 tyg.
Liczba pacjentów		77
Wcześniejsze leczenie [%]	TN	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[a]
Wiek w latach, średnia (SD)		60 (8)
Odsetek mężczyzn [%]		83
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		13
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	75
	1b	25
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		Bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	Bd
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		22

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.,
Interwencje	SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD
Kointerwencje	Bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 24 tyg. FU

RESOLVE [29, 30]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	**SOF/VEL/VOX:** 6/77 (8%), opis prawidłowy (1 – zgon, 3 – AE, 2 – utrata z FU)
Metody implementacji danych utraconych	Bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 12 tygodnowy cykl terapii)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	University of Maryland, Baltimore, Unity Health Care, Inc., Gilead Sciences

a) 69 (89%) pacjentów leczonych wcześniej LDV/SOF, 3 (4%) OBV/PTV/r+DAS, 3 (4%) DCV/ASV, 2 (3%) EBR/GZR, 2 (3%) SMV+SOF, 1 (1%) DCV+SOF oraz 1 (1%) SOF/VEL.

Ruane 2019 [31–33]

Wieloośrodkowe badanie jednoramienne zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów wcześniej leczonych DAA z przewlekłym WZW C.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci przyjmujący wcześniej SOF/VEL/VOX przez 8 tyg. lub SOF/VEL przez 12 tyg. w ramach badań POLARIS 2-4 bądź pacjenci przyjmujący inne leczenie DAA w badaniach sponsorowanych przez Gilead, którzy nie uzyskali SVR; 2. Pacjenci ukończyli wyżej wymienione badania, przestrzegali protokołu i uczestniczyli we wszystkich wizytach kontrolnych.	1. Koinfekcja HBV i/lub HIV; 2. HCC aktualnie lub w wywiadzie; 3. Przewlekła choroba wątroby inna niż HCV.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12
Pozostałe PK: SVR4, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*)), nawrót, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		SOF/VEL/VOX 12 tyg.
Liczba pacjentów		31
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[a]
Wiek w latach, średnia (zakres)		60 (34-74)
Odsetek mężczyzn [%]		74

Ruane 2019 [31–33]		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		81
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	48
	1b	13
	2	6
	3	26
	4	3
	5	3
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		6,5 (4,9-7,3)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	48
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania		SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.,
Interwencje		SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IID
Randomizacja		NIE
Ukrycie kodu alokacji		n/d
Zaślepienie		NIE
Utrata z badania		**SOF/VEL/VOX:** 0/31 (0), opis prawidłowy
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		MedDRA 20,1
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników		mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Nowa Zelandia, Wielka Brytania)
Sponsor badania		Gilead Sciences

a) 55% pacjentów przyjmowało SOF/VEL/VOX przez 8 tyg., 35% SOF/VEL przez 12 tyg., natomiast 10% inne schematy oparte na SOF/VEL.

B.1.2. Badania RWD

Belperio 2019 [38]					
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność stosowania schematu SOF/VEL/VOX w populacji pacjentów z WZW C GT1-4, wcześniej leczoncyh DAA					
Kryteria włączenia			**Kryteria wykluczenia**		
1. Pacjenci z WZW-C, wcześniej leczeni DAA, z GT1-4, w przypadku których rozpoczęto terapię schematem SOF/VEL/VOX przez 12 tyg., oraz którzy ukończą leczenie do 31.03.2018 r.			1. HCV RNA ≤1000 U/ml podczas skriningu; 2. Przeszczep wątroby w wywiadzie.		
Oceniane punkty końcowe					
SVR 12					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji		**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**			
		GT1	**GT2[a]**	**GT3[b]**	**GT4**
Liczba pacjentów		490	20	51	12
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0	0	0	0
	DAA-naive	0	0	0	0
	DAA-exp.	100	100	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)		64,0 (27,2-88,5)	64,7 (39,2-77,1)	59,7 (30,8-70,2)	62,1 (48,2-70,2)
Odsetek mężczyzn [%]		99	100	100	100
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		45	65	75	42
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	80	0	0	0
	1b	20	0	0	0
	2	0	100	0	0
	3	0	0	100	0
	4	0	0	0	100
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		6,2 (3,2-7,7)	6,0 (4,1-7,6)	6,1 (4,3-7,7)	5,6 (4,4-7,0)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość[c]**	33	30	49	58
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		3	0	2	8
Interwencja i komparator					
Schemat badania		SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.			
Interwencje		SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD			
Kointerwencje		bd			
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 12 tyg. FU			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IVB			
Randomizacja		n/d			

Belperio 2019 [38]	
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	n/d
Utrata z badania	bd
Metody implementacji danych utraconych	Pacjenci, którzy zmarli w trakcie leczenia zostali zakwalifikowani do grupy, która nie osiągnęła SVR. Pacjenci, u których ostatni pomiar HCV RNA <LLOQ, ale nie mieli wyników badań ≥12 tyg. po EOT zostali wykluczeni z analizy SVR.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	m ITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wyniki SVR, w tym z uwaględnieniem chorych, którzy przerwali terapię)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd

a) 5% pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami NS5A;
b) 10% pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami NS5A;
c) w tym 10% pacjentów z niewyrównaną marskością w wywiadzie, 4% z HCC.

Llaneras 2019 [39]		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność stosowania schematu SOF/VEL/VOX w populacji pacjentów z WZW C GT1-6, wcześniej leczoncyh DAA		
Kryteria włączenia		**Kryteria wykluczenia**
1. Dorośli pacjenci z WZW-C, u których wcześniejsza terapia schematem złożonym z przynajmniej 2 DAA nie powiodła się w okresie 01.2014-12.2017, z uwzględnieniem pacjentów ze skompensowana marskością wątroby		bd
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12 **Pozostałe PK**: bezpieczeństwo, przełom wirusologiczny		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**
Liczba pacjentów		137
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[a]
Wiek w latach, mediana [zakres]		56 [52-64]
Odsetek mężczyzn [%]		75
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	22
	1b	39
	1 (inne)	2
	2	5
	3	22

Llaneras 2019 [39]	
4	10
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)	bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów] **Marskość**	34[b]
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	4
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.
Interwencje	SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Randomizacja	n/d
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	n/d
Utrata z badania	**SOF/VEL/VOX:** 2/137 (1%), opis prawidłowy (1 – zgon, 1 – utrata z FU)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	brak szczegółowych danych, jednak szczególną uwagę przywiązywano do SAE, które prowadziły do hospitalizacji, zgonu, lub rozwoju poważnych zdarzeń jak: HCC lub transplantacja watroby
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli leczenie i dla których dostępne były wyniki SVR
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania)
Sponsor badania	bd

a) 64% pacjentów po terapii opartej na schematach SOF (62% po terapii SOF+NS5A), 11% po terapii inhibitorami NS5A+NS3/4A, 20% po terapii NS5A+NS5B+NS3/4A oraz 4% po terapii eksperymentalnej;
b) 7% pacjentów z HCC w wywiadzie, 6% po transplantacji wątroby.

Pearlman 2019 [40]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów z WZW C po niepowodzeniu terapii GLE/PIB	
Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**
1. Pacjenci z WZW-C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii schematami GLE/PIB z 3 ośrodków medycznych w USA; 2. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4Fibroscan ≥12,5 kPa;	1. Niewyrównana marskość wątroby obecnie lub w wywiadzie; 2. Koinfekcja HIV i/lub HBV.

Pearlman 2019 [40]		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12 (w analizie ITT) **Pozostałe PK**: SVR12 (w analizie mITT), profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**
Liczba pacjentów		31
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[a]
Wiek w latach, średnia (zakres)		bd
Odsetek mężczyzn [%]		71
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	**1a**	42
	3	58
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	58
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania		SOF/VEL/VOX przez 12 tyg.
Interwencje		SOF/VEL/VOX w dawce 400/100/100 mg QD
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL/VOX 12 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IVB
Randomizacja		n/d
Ukrycie kodu alokacji		n/d
Zaślepienie		n/d
Utrata z badania		**SOF/VEL/VOX:** 0/31 (0), opis prawidłowy
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników		ITT
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania		Brak

a) wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii GLE/PIB

B.2. Charakterystyki badań dla schematu SOF/VEL+RBV

B.2.1. Badania eksperymentalne

Izumi 2018 [37, 51]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥20 lat, 2. Poziom HCV RNA >10^4 IU/ml; 3. Genotyp 1 lub 2 HCV; 4. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby – marskość definiowana jako: Fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 oraz Metavir=4 lub Ishak ≥5; 5. Pacjenci po niepowodzeniu terapii DAA, która była stosowana przynajmniej przez 4 tygodnie. W przypadku pacjentów z GT1, terapia DAA musiała zawierać inhibitor NS5A.	1. Niestosowanie się do zaleceń podczas ostatniej stosowanej terapii DAA; 2. Pacjenci, którzy przerwali terapię SOF+RBV z powodu nietolerancji leczenia; 3. Masa ciała < 40 kg; 4. Nieprawidłowości labolatoryjne (płytki krwi < 50 000/µl, hemoglobina <10 g/dl, ALT >10x ULN; AST >10x ULN, bilirubina bezpośrednia > 1,5x ULN, HbA1c > 8,5%, klirens kreatyniny < 50ml/min., albuminy < 3g/dl, INR > 1,5x ULN); 5. Koinfekcja HBV i/lub HIV; 6. Porfiria.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR 12 (skuteczność) oraz przerwanie terapii z powodu AE (bezpieczeństwo)
Pozostałe PK: HCV RNA <LLOQ w trakcie terapii, SVR4, SVR 24, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*)), nawrót, bezpieczeństwo, analiza lekooporności

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		SOF/VEL+RBV 24 tyg.[a]	
		GT1	GT2[b]
Liczba pacjentów		48	12
Wcześniejsze leczenie [%]	TN	0	0
	DAA-naive	0	0
	DAA-exp.	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)		64 (35-79)	61 (46-70)
Odsetek mężczyzn [%]		42	58
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		0	0
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	2	0
	1b	98	0
	2	0	100
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,2 (0,51)	6,2 (0,86)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	38	25
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	0

Interwencja i komparator[a]

Schemat badania	SOF/VEL+RBV przez 24 tyg.

Izumi 2018 [37, 51]	
Interwencje	SOF/VEL w dawce 400/100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta 600-1000 mg w dawce podzielonej dwa razy dziennie
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF/VEL+RBV 24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (IWRS), stratyfikacja (występowanie marskości wątroby oraz genotyp)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania	**SOF/VEL+RBV[c]:** 2/60 (3%), opis prawidłowy (2 – AE)
Metody implementacji danych utraconych	Brakujące wyniki dot. SVR uznawano za sukces terapeutyczny w przypadku gdy wyniki uzyskane w najbliższych punktach czasowych (przed i po) wskazywały na sukces
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 20.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) W badaniu były też inne ramiona ale ze względu na brak rejestracji w ocenianej populacji nie zostały włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyk;
b) w niniejszej analizie wśród pts z GT2 HCV uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami NS5A (n=3); charakterystykę przedstawiono natomiast dla pełnej populacji obejmującej dane ramię;
c) utratę przedstawiono dla 60 pacjentów przyjmujących schemat SOF/VEL+RBV 24 tyg.. W niniejszej analizie uwzględniono z tej grupy wyłącznie 48 pacjentów z GT1 oraz 3 pacjentów z GT2.

Gane 2017 [34–36]	
Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF+RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C.	
Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**
1. Wiek: ≥18 lat, 2. Zdiagnozowane WZW C GT 1-6 3. HCV RNA ≥LLOQ podczas skriningu 4. Pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali terapię DAA uczestnicząc i kończąc badanie sponsorowane przez Gilead; 5. Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością wątroby –marskość wątroby definiowana jako: Metavir=4 lub Ishak ≥5, FibroTest>0,75 + APRI>2 podczas skriningu lub Fibroskan>12,5 kPa; 6. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej przez kobiety w wieku rozrodczym i aktywnych seksualnie mężczyzn.	1. Klinicznie istotna choroba (inna niż HCV) lub jakikolwiek poważny stan, który może zakłócać leczenie, ocenę lub zgodność z protokołem; 2. Klinicznie istotne nieprawidłowosci EKG podczas skriningu; 3. Nieprawidłowe wyn ki badań labolatoryjnych) 4. Koinfekcja HBV lub HIV; 5. Istotna dekompensacja wątroby, choroba płuc, serca, lub porfiria w wywiadzie; 6. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; 7. HCC.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie terapii z powodu AE; **Pozostałe PK:** SVR4, SVR24, HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, zmiana poziomu HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa	

Gane 2017 [34–36]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		**SOF/VEL+RBV 24 tyg.**
Liczba pacjentów		69
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0
	DAA-exp.	100[a]
Wiek w latach, średnia (zakres)		57 (31-74)
Odsetek mężczyzn [%]		77
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		88
Odsetek pacjentów z genotypem	**1a**	46
	1b	7
	2	20
	3	26
HCV RNA [log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		6,4 (4,4–7,4)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	26
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
Interwencja i komparator		
Schemat badania		SOF/VEL+RBV przez 24 tyg.
Interwencje		SOF/VEL w dawce 400/100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL 24 tyg. OI/ 24 tyg. FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IID
Randomizacja		NIE
Ukrycie kodu alokacji		n/d
Zaślepienie		NIE
Utrata z badania		**SOF/VEL+RBV:** 6/69 (9%), opis prawidłowy (3 – brak skuteczności, 1 – naruszenie protokołu, 2 – wycofanie zgody)
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		Korzystano z MedDRA 19.0
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników		mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)

Gane 2017 [34–36]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Nowa Zelandia, Portoryko)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) 27 (39%) pacjentów leczonych uprzednio SOF/VEL, 14 (20%) SOF/VEL+RBV, 28 (41%) SOF/VEL/VOX.

B.2.2. Badania RWD

Bwa 2019[a] [41]	
Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematami SOF/VEL u pacjentów z przewlekłym WZW C, wcześniej nieleczonych bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA lub interferonem.	
Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**
1. Dorośli pacjenci z udokumentowanym przewlekłym zakażeniem WZW C, niezależnie od stopnia marskości wątroby (w tym marskość zdekompensowana)	1. Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciażę w trakcie trwania badania; 2. Osoby z przewlkełą chorobą nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) 3. Pacjenci z klinicznie istotną chorobą, taką jak niedokrwienna choroba serca, przewlekłe choroby płuc oraz zaburzenia psychiatryczne.
Oceniane punkty końcowe	
SVR12, profil bezpieczeństwa	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	**SOF/VEL+RBV 24 tyg.[b]**
Liczba pacjentów	41
Wcześniejsze leczenie [%] – **TN**	0
Wcześniejsze leczenie [%] – **DAA-naive**	0
Wcześniejsze leczenie [%] – **DAA-exp.**	100[c]
Wiek w latach, średnia [zakres]	53,8 [34-71]
Odsetek mężczyzn [%]	54
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd
Odsetek pacjentów z genotypem – **1a**	2
Odsetek pacjentów z genotypem – **1b**	10
Odsetek pacjentów z genotypem – **3**	39
Odsetek pacjentów z genotypem – **6**	49
HCV RNA [log_{10} IU/ml], mediana [IQR]	bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów] – **Marskość**	32[d]
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SOF/VEL+RBV przez 24 tyg.

Bwa 2019[a] [41]	
Interwencje	SOF/VEL w dawce 400/100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg) Zastosowano leki generyczne: Sofosvel, Velso oraz Vel-fos
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF/VEL 24 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Randomizacja	n/d
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	n/d
Utrata z badania	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Ocena bezpieczeństwa obejmowała monitorowanie działań niepożądanych, badania labolatoryjne i fizykalne, pomiar parametrów życiowych oraz zgłaszanie zdarzeń niepożądanych.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy ukończyli leczenie i dla których dostępne były wyn ki SVR)
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Yangon GI & Liver Centre, in Yangon, Myanmar)
Sponsor badania	bd

a) w związku z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii SOF/VEL+RBV 24 tyg;
b) w badaniu oceniano dodatkowo schematy SOF/VEL 12 tyg. oraz SOF/VEL+RBV 12 tyg. Kryteria włączenia do nieniejszej analizy spełnia wyłącznie grupa pacjentów przyjmująca terapię SOF/VEL+RBV 24 tyg. I przedstawiono charakterystykę pacjentów dla tej grupy;
c) 27% pacjentów wcześniej leczonych SOF/DCV, 66% schematem SOF/LDV oraz 7% schematem SOF/RBV;
d) 1 (2%) pacjent z HCC w wywiadzie.

GEHEP-004 [42]		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe, zaprojektowane w celu oceny częstości występowania mutacji RAS u pacjentów z przewlekłym WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA oraz do oceny skuteczności ponownej terapii DAA dobieranej z uwzględnieniem RAS.		
Kryteria włączenia		**Kryteria wykluczenia**
1. Pacjenci po niepowodzeniu terapii opartej o NS5A z kohorty GEHEP004, w której gromadzone są dane pacjentów leczonych na WZW C terapią bezinterferonową w 57 ośrodkach w Hiszpanii		bd
Oceniane punkty końcowe		
SVR12		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		**Kohorta GEHEP-004**
Liczba pacjentów		342[a]
Wcześniejsze leczenie [%]	**TN**	0
	DAA-naive	0

GEHEP-004 [42]		
DAA-exp.		100[b]
Wiek w latach, mediana [IQR]		56 [48; 58]
Odsetek mężczyzn [%]		86
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		bd
Odsetek pacjentów z genotypem	**1a**	37
	1b	23
	3	24
	4	16
HCV RNA [log_{10} IU/ml], mediana [IQR]		5,82 [5,34; 6,42]
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	**Marskość**	49
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		41
Interwencja i komparator[c]		
Schemat badania		SOF/VEL+RBV przez 24 tyg.
Interwencje		SOF/VEL w dawce 400/100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu		SOF/VEL+RBV 24 tyg. OI/ 12 tyg. FU
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IVA
Randomizacja		n/d
Ukrycie kodu alokacji		n/d
Zaślepienie		n/d
Utrata z badania		11/342[a] (3%), opis prawidłowy (5 – utrata z FU, 3 – AE, 3 – zgon)
Metody implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników		PP (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wyn ki SVR)
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Hiszpania)
Sponsor badania		Granty naukowe: Fondo de Investigacion Sanitara, Plan Nacional de I+D+I and Fondo Europeo De Desarrollo Regional-FEDER, Fundacion Progreso y Salud, Junta de Andalucia and GEHEP-SEIMC

a) charakterystyka przedstawiona dla wszystkich pacjentów uwzlgledniocy w kohorcie. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych schematem SOF/VEL+RBV 24 tyg (n=5);
b) 54% pacjentów przyjmowało wcześniej schemat SOF/LDV±RBV, 24% schemat SOF/DCV±RBV, 19% schemat OBV/PTV/r+DAS±RBV oraz 3% - inne schematy.
c) W badaniu uwzględniono również inne schematy leczenia, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy

Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

C.1. Badania randomizowane

Tabela 25.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania POLARIS-I na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	POLARIS-I
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja: SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Komparator: PLC->SOF/VEL/VOX 12 tyg.[a]
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	SVR4, SVR12
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	n/N (%)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
☐ do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐ Protokół badania	
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐ Wniosek do komisji etyki badań	
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐ Osobista komun kacja z badaczem	
☐ Osobista komun kacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na marskości wątroby	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione, PLC identyczne z ocenianą interwencją	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, utrata z badania 6/416 (1%), opis prawidłowy	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	SVR zdefiniowano jako poziom HCV RNA <15 IU/ml w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia – co jest podejściem standardowym i wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej. Poziom HCV RNA oznaczany jest obiektywnie, labolatoryjnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę SVR, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Ocene punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi w codziennej praktyce. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 4 i 12 tyg. od zakończenia leczenia.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyn ki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 4 i 12 tyg. od zakończenia leczenia. Jest to postępowanie standartodwe, pomiar był obiektywny (testy labolatoryjne). W grupie PLC, ze względów etycznych, pomiaru dokonano po 4 tyg. od zakończenia leczenia, jednak nie wpływa to na wiarygodność badania, gdyż w przebiegu WZW C nie obserwuje się efektu placebo i spontanicznych wyzdrowień	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; **PT** – prawdopodobnie tak; **PN** – prawdopodobnie nie; **N** – nie; **BI** – brak informacji

Tabela 26.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TRILOGY-III na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	TRILOGY-III
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja: SOF/VEL/VOX 12 tyg.	Komparator: SOF/VEL/VOX+RBV 12 tyg.
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	SVR12
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	n/N (%)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
☐ do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐ Protokół badania	
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐ Wniosek do komisji etyki badań	
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐ Osobista komun kacja z badaczem	
☐ Osobista komun kacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją względem marskości wątroby i wcześniejszego stosowania NS5A. Brak opisu metody randomizacji. Brak informacji pozwalających na ocenę ukrycia kodu alokacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	t
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, wszyscy pacjenci ukończyli badanie	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	SVR zdefiniowano jako poziom HCV RNA <15 IU/ml w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia – co jest podejściem standardowym i wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej. Poziom HCV RNA oznaczany jest obiektywnie, labolatoryjnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę SVR, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Ocene punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi w codziennej praktyce. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 12 tyg. od zakończenia leczenia	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyn ki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 12 tyg. od zakończenia leczenia. Jest to postępowanie standartodwe, pomiar był obiektywny (testy labolatoryjne).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; **PT** – prawdopodobnie tak; **PN** – prawdopodobnie nie; **N** – nie; **BI** – brak informacji

Tabela 27.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Izumi 2018 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Izumi 2018

Projekt badania

☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: SOF/VEL+RBV 24 tyg. Komparator: SOF/VEL+RBV 12 tyg.

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	SVR12
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	n/N (%)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

☐ do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

☐ do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komun kacja z badaczem
☐ Osobista komun kacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na obecność marskości oraz genotyp HCV	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT. Utrata z badania 2/60 (3%), opis prawidłowy	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	SVR zdefiniowano jako poziom HCV RNA <15 IU/ml w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia – co jest podejściem standardowym i wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej. Poziom HCV RNA oznaczany jest obiektywnie, labolatoryjnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę SVR, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analiza mITT określona protokołem	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyn ki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; **PT** – prawdopodobnie tak; **PN** – prawdopodobnie nie; **N** – nie; **BI** – brak informacj i

C.2. Badania bez randomizacji

Tabela 28.
Ocena wiarygodności badań nRCT dla SOF/VEL/VOX w skali NICE

Pytanie	GS-US-367-1168	GS-US-367-1169	Ruane 2019	RESOLVE	Belperio 2019	Pearlman 2019	Llaneras 2019
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	1	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno zdefiniowane?	1	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	0	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0	0	0	0	1	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1
SUMA	**7/8**	**7/8**	**7/8**	**7/8**	**7/8**	**7/8**	**7/8**

Tabela 29.
Ocena wiarygodności badań nRCT dla SOF/VEL w skali NICE

Pytanie	Gane 2017	Bwa 2019	GEHEP-004
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno zdefiniowane?	1	1	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0	0
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
SUMA	**7/8**	**5/8**	**5/8**

C.3. Opracowania wtórne

Tabela 30.
Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9		P10	P11		P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej[a] przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Fathi 2017 [45]	T	N	N	C	T	T	N	N	N	N	N	T	T	N	N	N	N	T	Krytycznie niska
Gimeno-Ballester 2016 [46]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	C	N	BM	BM	BM	T	N	BM	N	Niska
Martin 2017 [47]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	Krytycznie niska
Mettikanont 2019 [48]	T	T	T	C	N	N	N	C	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	Niska
Chahine 2018 [49]	N	N	N	N	N	N	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	T	BM	T	Krytycznie niska
Childs-Kean 2019 [43]	N	N	N	C	N	N	N	C	N	BBNR	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Djambazow 2019	N	N	N	C	N	N	N	N	N	BBNR	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Li 2017 [50]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	Krytycznie niska

a) Rating overall confidence: high, moderate, low, criticaly low.
T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBNR – brak badań bez randomizacji.
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks D. Szczegółowe wyniki Analizy Klinicznej

D.1. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące skuteczności

D.1.1. Porównanie bezpośrednie SOF/VEL/VOX z PLC

W populacji pacjentów z GT1 HCV wcześniej leczonych nieskutecznie inhibitorami NS5A terapia z wykorzystaniem SOF/VEL/VOX 12 tyg. prowadziła do uzyskania SVR12 u 97% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego pacjenta, co potwierdza wysoką skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowej populacji. Nawrót choroby oraz przełom wirusologiczny zaobserwowano u pojedynczych pacjentów w grupie SOF/VEL/VOX 12 tyg. (Tabela 31).

Analiza w podgrupach wskazuje, że trwałą odpowiedź odnotowano u 96% pacjentów zakażonych GT1a oraz u wszystkich zakażonych GT1b. W populacji pacjentów bez marskości, odsetek SVR12 wynosił 99%, natomiast w podgrupie z wyrównaną marskością – 93% (Tabela 32).

Tabela 31.
Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A

Badanie	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	PLC[a]		
SVR12[a]				
POLARIS-I	146/150 (97)	0/150 (0)	**293,0 [18,41; 4663,53]**	**2 [1; 2]**
Nawrót choroby				
POLARIS-I	1/150 (1)	-	-	-
Przełom wirusologiczny				
POLARIS-I	1/150 (1)	-	-	-

Dane wyłącznie dla GT1. W przypadku pozostałych GT HCV nie dokonano porównania (brak randomizacji), dane były oceniane wyłącznie w ramieniu interwencji.
a) SVR4 – pacjentów z grupy PLC obserwowano do 4 tyg. od zakończenia terapii.

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC u pacjentów po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A z podziałem na podgrupy

Badanie	Populacja	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p dla interakcji
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	SV12			
GT HCV						
POLARIS-I	1	146/150 (97)	0/150 (0)	**293,0 [18,41; 4663,53]**	**2 [1; 2]**	p=0,712

Badanie	Populacja	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p dla interakcji
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	SV12			
	1a	97/101 (96)	0/117 (0)	**225,59 [14,19; 3586,58]**	**2 [1; 2]**	
	1b	45/45 (100)	0/31 (0)	**63,3 [4,05; 990,48]**	**1 [1; 2]**	
Marskość						
POLARIS-I	NC	140/142 (99)	0/101 (0)	**200,43 [12,62; 3182,99]**	**2 [1; 2]**	p=0,715
	CC	113/121 (93)	0/51 (0)	**96,75 [6,13; 1526,98]**	**2 [2; 2]**	

Tabela 33.
Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
			SOF/VEL/VOX 12 tyg.	PLC[a]		
SVR12						
POLARIS-I	1	Ogółem	146/150 (97)	0/150 (0)	**293,0 [18,41; 4663,53]**	**2 [1; 2]**
	1a		97/101 (96)	0/117 (0)	**225,59 [14,19; 3586,58]**	**2 [1; 2]**
	1b		45/45 (100)	0/31 (0)	**63,3 [4,05; 990,48]**	**1 [1; 2]**
Nawrót choroby						
POLARIS-I	1	Ogółem	1/150 (1)	0/150 (0)	3,00 [0,12; 73,06]	nd
	1a		1/101 (1)	0/117 (0)	3,47 [0,14; 84,26]	nd
	1b		0/45 (0)	0/31 (0)	nd	nd
Przełom wirusologiczny						
POLARIS-I	1	Ogółem	1/150 (1)	0/150 (0)	3,00 [0,12; 73,06]	nd
	1a		1/101 (1)	0/117 (0)	3,47 [0,14; 84,26]	nd
	1b		0/45 (0)	0/31 (0)	nd	nd

a) SVR4 – pacjentów z grupy PLC obserwowano do 4 tyg. od zakończenia terapii.

Tabela 34.
Wyniki skuteczności klinicznej dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC w populacji pacjentów bez względu na marskość wątroby

Badanie	n/N (%)	
	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	PLC
Nawrót choroby		
POLARIS-I	6/263 (1)	0/152 (0)
Przełom wirusologiczny		
POLARIS-I	1/263 (<1)	0/152 (0)

D.1.2. Porównanie pośrednie bez dostosowania

Tabela 35.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV bez względu na marskość wątroby

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
SVR12				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	253/263 (96)	**541/562 (96), 0,96 [0,94; 0,98], I2= 0%, p = 0,53**
			143/147 (97)[b]	
	TRILOGY-III	RCT	10/10 (100)	
	GS-US-367-1168	nRCT	17/17 (100)[c]	
			12/12 (100)[d]	
	GS-US-367-1169	nRCT	5/5 (100)[c]	
			1/1 (100)[d]	
	RESOLVE	nRCT	69/76 (91)	
	Ruane 2019	nRCT	31/31 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	50/51 (98)	**113/120 (94), 0,94 [0,89; 0,98], I2= 58%, p = 0,12**
	Gane 2017	nRCT	63/69 (91)	
Nawrót choroby				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	6/263 (2)	**12/562 (2), 0,02 [0,01; 0,04], I2= 0%, p = 099**
			4/147 (3)[b]	
	TRILOGY-III	RCT	0/10 (0)	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (0)[c]	
			0/12 (0)[d]	
	GS-US-367-1169	nRCT	0/5 (0)[c]	
			0/1 (0)[d]	
	RESOLVE	nRCT	2/76 (3)	
	Ruane 2019	nRCT	0/31 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	1/51 (2)	**4/120 (3), 0,04 [0,01; 0,08], I2= 0%, p = 0,54**
	Gane 2017	nRCT	3/69 (4)	
Przełom wirusologiczny				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	1/263 (<1)	**1/562 (<1), 0,004 [0,0002; 0,01] I2= 0%, p = 0,97**
			0/147 (0)[b]	
	TRILOGY-III	RCT	0/10 (0)	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (0)[c]	
			0/12 (0)[d]	
	GS-US-367-1169	nRCT	0/5 (0)[c]	
			0/1 (0)[d]	

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
	RESOLVE	nRCT	0/76 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/31 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/51 (0)	**1/120 (1), 0,01 [0,004; 0,04] I2= 0%, p = 0,41**
	Gane 2017	nRCT	1/69 (1)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;
c) Bez marskości;
d) Marskość skompensowana.

Tabela 36.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem mutacji RAS

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Brak mutacji				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	42/43 (98)	**72/73 (99), 0,98 [0,93; 1,00], I2= 0%, p = 0,96**
			14/14 (100)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	3/3 (100)	
	Ruane 2019	nRCT	13/13 (100)	
Jakakolwiek mutacja (NS3/NS5A/NS5B)				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	199/205 (97)	**352/362 (97), 0,97 [0,95; 0,99], I2= 0%; p = 0,70**
			127/131 (97)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	26/26 (100)	
Tylko NS3				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	9/9 (100)	**28/28 (100), 0,97 [0,88; 1,00], I2= 0%, p = 0,96**
			10/10 (100)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	1/1 (100)	
	Ruane 2019	nRCT	8/8 (100)	
Tylko NS5A				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	120/124 (97)	**201/206 (98), 0,97 [0,94; 0,99], I2= 0%, p = 0,96**
			59/60 (98)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	12/12 (100)	
	Ruane 2019	nRCT	10/10 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	45/46 (98)	**68/73 (93), 0,93 [0,76; 1,00], I2= 74%, p = 0,05**
	Gane 2017	nRCT	23/27 (85)	
NS3 i NS5A				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	70/72 (97)	**141/146 (97), 0,96 [0,92; 0,99], I2= 0%, p = 0,72**
			58/61 (95)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	13/13 (100)	

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Inna				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	12/12 (100)	**12/12 (100), 0,98 [0,84; 0,98], I2= 0%, p = 1,00**

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;

Tabela 37.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem genotypu, bez względu na marskość wątroby

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
GT1				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	146/150 (97)	**404/419 (96), 0,96 [0,94; 0,98], I2= 19%, p = 0,29**
			141/145 (97)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	17/17 (100)[c]	
			12/12 (100)[d]	
	RESOLVE	nRCT	69/76 (91)	
	Ruane 2019	nRCT	19/19 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	47/48 (98)	**83/85 (98), 0,97 [0,92; 1,00], I2= 0%, p = 0,83**
	Gane 2017	nRCT	36/37 (97)	
GT2				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	5/5 (100)	**7/7 (100), 0,94 [0,69; 0,99], I2= 0%, p = 0,80**
	Ruane 2019	nRCT	2/2 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	3/3 (100)	**16/17 (94), 0,93 [0,75; 0,99], I2= 0%, p = 0,85**
	Gane 2017	nRCT	13/14 (93)	
GT3				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	74/78 (95)	**82/86 (95), 0,95 [0,89; 0,99], I2=0%, p = 0,70**
	Ruane 2019	nRCT	8/8 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	14/18 (78)	**14/18 (78), 0,78 [0,55; 0,95], I2= 0%, p = 1,00**
GT4				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	20/22 (91)	**21/23 (91), 0,91 [0,75; 1,00], I2= 0%, p = 0,89**
	Ruane 2019	nRCT	1/1 (100)	
GT5/6				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-1	RCT	7/7 (100)	**10/10 (100), 0,95 [0,75; 0,99], I2= 0%, p = 0,86**
			2/2 (100)[b]	
	Ruane 2019	nRCT	1/1 (100)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;

c) Bez marskości;
d) Marskość skompensowana.

Tabela 38.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Bez marskości				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	140/142 (99)	**273/278 (98), 0,98 [0,96; 0,99], I2= 0%, p = 0,91**
			95/98 (97)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	17/17 (100)	
	GS-US-367-1169	nRCT	5/5 (100)	
	Ruane 2019	nRCT	16/16 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	29/30 (97)	**78/81 (96), 0,96 [0,90; 0,99], I2= 0%, p = 0,99**
	Gane 2017	nRCT	49/51 (96)	
Marskość skompensowana				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	113/121 (93)	**189/198 (95), 0,95 [0,92; 0,98], I2= 0%, p = 0,64**
			48/49 (98)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	12/12 (100)	
	GS-US-367-1169	nRCT	1/1 (100)	
	Ruane 2019	nRCT	15/15 (100)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	18/18 (100)	**32/36 (89), 0,92 [0,59; 1,00], I2= 82%, p = 0,02**
	Gane 2017	nRCT	14/18 (78)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;

Tabela 39.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT1-6 HCV w podgrupach względem genotypu

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
GT1				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	1/150 (1)	**7/419 (2), 0,02 [0,01; 0,03], I2= 0%, p = 0,79**
			4/145 (3)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (100)[c]	
			0/12 (100)[d]	
	RESOLVE	nRCT	2/76 (3)	
	Ruane 2019	nRCT	0/19 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	1/48 (2)	**1/85 (1), 0,01 [0,01; 0,05], I2= 0%, p = 0,40**
	Gane 2017	nRCT	0/37 (0)	

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
GT2				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/5 (0)	**0/7 (0), 0,06 [0,01; 0,31], I2= 0%, p = 0,80**
	Ruane 2019	nRCT	0/2 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/3 (0)	**1/17 (6), 0,07 [0,01; 0,25], I2= 0%, p = 0,85**
	Gane 2017	nRCT	1/14 (7)	
GT3				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	4/78 (5)	**4/86 (5), 0,05 [0,01; 0,11], I2= 0%, p = 0,70**
	Ruane 2019	nRCT	0/8 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	2/18 (11)	**2/18 (11), 0,11 [0,002; 0,31], I2= 0%, p = 1,00**
GT4				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	1/22 (5)	**1/23 (4), 0,05 [0,01; 0,19], I2= 0%, p = 0,74**
	Ruane 2019	nRCT	0/1 (0)	
GT5/6				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/7 (0)	**0/10 (0), 0,05 [0,003; 0,25], I2= 0%, p = 0,86**
			0/2 (0)[b]	
	Ruane 2019	nRCT	0/1 (0)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;
c) Bez marskości;
d) Marskość skompensowana.

Tabela 40.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Bez marskości				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/142 (0)	**3/278 (1), 0,01 [0,001; 0,03], I2= 25%, p = 0,26**
			3/98 (3)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (0)	
	GS-US-367-1169	nRCT	0/5 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/16 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	1/51 (2)	**1/51 (2), 0,02 [0,02; 0,08], I2= 0%, p = 1,00**
Marskość skompensowana				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	6/121 (5)	**7/198 (4), 0,04 [0,02; 0,07], I2= 0%, p = 0,84**
			1/49 (2)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/12 (0)	

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
	GS-US-367-1169	nRCT	0/1 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/15 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	2/18 (11)	**2/18 (11), 0,11 [0,002; 0,31], I2= 0%, p = 1,00**

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;

Tabela 41.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych w podgrupach względem genotypu

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
GT1				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	1/150 (1)	**1/419 (<1), 0,004 [0,00001; 0,01], I2= 0%, p = 0,91**
			0/145 (0)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (0)[c]	
			0/12 (0)[d]	
	RESOLVE	nRCT	0/76 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/19 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/48 (0)	**1/85 (1), 0,01 [0,01; 0,05], I2= 25%, p = 0,25**
	Gane 2017	nRCT	1/37 (3)	
GT2				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/5 (0)	**0/7 (0), 0,06 [0,01; 0,31], I2= 0%, p = 0,80**
	Ruane 2019	nRCT	0/2 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/3 (0)	**0/17 (0), 0,02 [0,01; 0,14], I2= 0%, p = 0,66**
	Gane 2017	nRCT	0/14 (0)	
GT3				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/78 (0)	**0/86 (0), 0,005 [0,001; 0,03], I2= 0%, p = 0,53**
	Ruane 2019	nRCT	0/8 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	0/18 (0)	**0/18 (0), 0,01 [0,01; 0,11], I2= 0%, p = 1,00**
GT4				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/22 (0)	**0/23 (0), 0,02 [0,01; 0,10], I2= 0%, p = 0,50**
	Ruane 2019	nRCT	0/1 (0)	
GT 5/6				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/7 (0)	**0/10 (0), 0,05 [0,003; 0,25], I2= 0%, p = 0,86**
			0/2 (0)[b]	
	Ruane 2019	nRCT	0/1 (0)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;
c) Bez marskości;
d) Marskość skompensowana.

Tabela 42.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby

Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Bez marskości				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	0/142 (0)	**0/278 (0), 0,003 [0,000001; 0,01], I2= 0%, p = 0,88**
			0/98 (0)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/17 (0)	
	GS-US-367-1169	nRCT	0/5 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/16 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	0/45 (0)	**0/45 (0), 0,01 [0,01; 0,05] I2= 0%, p = 1,00**
Marskość skompensowana				
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	POLARIS-I	RCT	1/121 (1)	**1/198 (1), 0,01 [0,000002; 0,03], I2= 0%, p = 0,93**
			0/49 (0)[b]	
	GS-US-367-1168	nRCT	0/12 (0)	
	GS-US-367-1169	nRCT	0/1 (0)	
	Ruane 2019	nRCT	0/15 (0)	
SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	1/18 (6)	**1/18 (6), 0,06 [0,04; 0,22], I2= 0%, p = 1,00**

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;

D.1.3. Wyniki badań RWD

Tabela 43.
Skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami NS5A ogółem oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV, obecność marskości, rodzaj wcześniejszego leczenia oraz mutację RAS

Interwencja	Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy		Wynik łączny	
			n/N	SVR12	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
GT						
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Ogółem**	Belperio 2019	495/545	91%	649/708 (92)	92% [89%; 94%] I^2 = 4%, p = 0,35
		Pearlman 2019	29/31	94%		
		Llaneras 2019	125/132	95%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	4/5	80%	4/5 (80)	80% [32%; 82%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**GT1**	Belperio 2019	429/473	91%	523/568 (92)	95% [83%; 100%] I^2 = 89%, p < 0,001
		Pearlman 2019	12/13	92%		
		Llaneras 2019	82/82	100%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	1/1	100	-	-

Interwencja	Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy		Wynik łączny	
			n/N	SVR12	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**GT2**	Belperio 2019	17/19	89%	24/26 (92)	92% [78%; 100%] I^2 = 0%, p = 0,4
		Llaneras 2019	7/7	100%		
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**GT3**	Belperio 2019	37/41	90%	78/89 (88)	87% [80%; 93%] I^2 = 7%, p = 0,34
		Pearlman 2019	17/18	94%		
		Llaneras 2019	24/30	80%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	2/3	67%	2/3 (67)	63% [15%; 98%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**GT4**	Belperio 2019	12/12	100%	24/25 (96)	96% [84%; 97%] I^2 = 0%, p = 0,34
		Llaneras 2019	12/13	92%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	1/1	100	-	-
Marskość						
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**NC**	Belperio 2019	328/358[a]	92%	427/460 (93)	94% [88%; 98%] I^2 = 59%, p = 0,08
		Llaneras 2019	87/89[b]	98%		
		Pearlman 2019	12/13	92%		
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**CC**	Belperio 2019	173/193[a]	90%	231/257 (90)	90% [86%; 93%] I^2 = 0%, p = 0,88
		Llaneras 2019	41/46[b]	89%		
		Pearlman 2019	17/18	94%		
Wcześniejsze leczenie						
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**NS5A+NS5B**	Belperio 2019	338/370	91%	416/454 (92)	92% [89%; 94%] I^2 = 0%, p = 0,73
		Llaneras 2019	78/84	93%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	3/4	75%%	3/4 (75)	75% [21%; 77%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg	**NS5A+NS3/4A±NS5B**	Belperio 2019	95/108	88%	122/135 (90)	95% [77%; 99%] I^2 = 84%, p = 0,01
		Llaneras 2019	27/27	100%		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	1/1	100%	-	-
SOF/VEL/VOX 12 tyg	**NS5A+NS3/4A**	Belperio 2019	62/67	93%	105/113 (93)	92% [87%; 97%] I^2 = 0%, p = 0,98
		Pearlman 2019	29/31	94%		
		Llaneras 2019	14/15	93%		
Mutacja RAS						
SOF/VEL/VOX 12 tyg	**Brak**	Pearlman 2019	3/3	100%	3/3 (100)	93% [50%; 93%]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	1/1	100%	-	-
SOF/VEL/VOX 12 tyg	**NS5A i/lub NS3**	Pearlman 2019	26/28	93%	26/28 (93)	93% [80%; 100%]
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		GEHEP-004	3/4	75%	3/4 (75)	75% [21%; 77%]

a) 1% całej populacji badanej przyjmowała wcześniej leczenie niezawierające inhibitora NS5A;
b) 2% całej populacji badanej przyjmowała wcześniej leczenie niezawierające inhibitora NS5A.

Tabela 44.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (nawrót choroby) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby oraz GT w badaniach RWD

Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy	Wynik łączny	
		n/N (%)	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
GT				
Ogółem	Pearlman 2019	2/31 (6)	n/d	6% [0,1%; 18%]
GT1	Pearlman 2019	1/13 (8)	n/d	8% [6%; 30%]
GT3	Pearlman 2019	1/18 (6)	n/d	6% [4%; 22%]
Marskość				
NC	Pearlman 2019	1/13 (8)	n/d	8% [6%; 30%]
CC	Pearlman 2019	1/18 (6)	n/d	6% [4%; 22%]

Tabela 45.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej (przełom wirusologiczny) u pacjentów wcześniej leczonych DAA zakażonych GT 1-6 w podgrupach względem marskości wątroby oraz GT w badaniach RWD

Populacja	Badanie	Wynik jednostkowy	Wynik łączny	
		n/N (%)	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
GT				
Ogółem	Pearlman 2019	0/31 (0)	n/d	n/d
GT1	Pearlman 2019	0/13 (0)	n/d	n/d
GT3	Pearlman 2019	0/18 (0)	n/d	n/d
Marskość				
NC	Pearlman 2019	0/13 (0)	n/d	n/d
CC	Pearlman 2019	0/18 (0)	n/d	n/d

D.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

D.2.1. Porównanie bezpośrednie SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC

W badaniu POLARIS-I oceniającym schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem PLC randomizację przeprowadzono w odniesieniu do GT1 HCV, natomiast pacjenci z pozostałymi genotypami byli arbitralnie przydzielani do grupy otrzymującej terapię aktywną. Uzyskane wyniki obarczone są zatem błędem selekcji, ale biorąc pod uwagę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych nie zależy od genotypu wirusa wnioskowanie na ich podstawie jest możliwe i uzasadnione (Tabela 46).

W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. wyższe było ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast zdarzenia ciężkie oraz prowadzące do przerwania leczenia występowały stosunkowo rzadko i z porównywalną częstością w obu ramionach. W grupie

SOF/VEL/VOX 12 tyg. pacjenci częściej skarżyli się na bóle głowy i nudności, rzadziej natomiast doświadczali zawrotów głowy (Tabela 46).

Tabela 46.
Profil bezpieczeństwa dla porównania SOF/VEL/VOX 12 tyg. z PLC – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Marskość	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH [95% CI]
		SOF/VEL/VOX 12 tyg.	PLC		
Ogólny profil bezpieczeństwa					
AE ogółem	Ogółem	206/263 (78)	107/152 (70)	1,11 [0,99; 1,26]	nd
AE prowadzące do przerwania terapii	Ogółem	1/263 (<1)	3/152 (2)	0,19 [0,02; 1,84]	nd
DRAE	Ogółem	145/263 (55)	63/152 (41)	**1,33 [1,07; 1,65]**	**7 [4; 26]**
SAE	Ogółem	5/263 (2)	7/152 (5)	0,41 [0,13; 1,28]	nd
Zgon	Ogółem	0/263 (0)	0/152 (0)	0,58 [0,01; 29,06]	nd
	CC	0/121 (0)	0/51 (0)	0,43 [0,01; 21,19]	nd
	NC	0/142 (0)	0/101 (0)	0,71 [0,01; 35,65]	nd
Szczegółowe działania niepożądane					
Astenia	Ogółem	20/263 (8)	9/152 (6)	1,28 [0,60; 2,75]	nd
Bezsenność	Ogółem	19/263 (7)	8/152 (5)	1,37 [0,62; 3,06]	nd
Biegunka	Ogółem	47/263 (18)	19/152 (13)	1,43 [0,87; 2,34]	nd
Ból brzucha	Ogółem	7/263 (3)	3/152 (2)	1,35 [0,34; 5,14]	nd
Ból głowy	Ogółem	66/263 (25)	26/152 (17)	1,47 [0,98; 2,21]	**12 [6; 2922]**
Ból stawów	Ogółem	8/263 (3)	8/152 (5)	0,58 [0,22; 1,51]	nd
Drażliwość	Ogółem	7/263 (3)	4/152 (3)	1,01 [0,30; 3,40]	nd
Nudności	Ogółem	37/263 (14)	12/152 (8)	1,78 [0,96; 3,31]	**16 [8; 585]**
Zawroty głowy	Ogółem	11/263 (4)	14/152 (9)	0,45 [0,21; 0,97]	nd
Zmęczenie	Ogółem	56/263 (21)	30/152 (20)	1,08 [0,73; 1,60]	nd

D.2.2. Porównanie pośrednie bez dostosowania

Tabela 47.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów u pacjentów wcześniej leczonych DAA z podziałem względem marskości wątroby, bez względu na rodzaj wcześniejszego leczenia oraz GT

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
AE ogółem					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	206/263 (78)	**456/605 (75), 0,70 [0,53; 0,85], I2= 94%, p <0,0001**
				112/147 (76)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	11/24 (46)	

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
		GS-US-367-1168	nRCT	15/31 (48)	
				16/32 (50)	
		RESOLVE	nRCT	77/77 (100)	
		Ruane 2019	nRCT	19/31 (61)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	45/60 (75)[c]	**106/129 (82), 0,82 [0,67; 0,93], I2= 74%, p = 0,05**
		Gane 2017	nRCT	61/69 (88)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	15/31 (48)	**15/31 (48), 0,48 [0,31; 0,66], I2= 0%, p = 1,0**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	16/32 (50)	**16/36 (50), 0,50 [0,33; 0,67], I2= 0%, p = 1,0**
AE prowadzące do przerwania terapii					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	1/263 (<1)	**5/605 (1), 0,01 [0,002; 0,02], I2= 32%, p = 0,18**
				0/147 (0)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	0/24 (0)	
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
				0/32 (0)	
		RESOLVE	nRCT	4/77 (5)[d]	
		Ruane 2019	nRCT	0/31 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	2/60 (3)[c]	**3/129 (2), 0,03 [0,004; 0,06], I2= 0%, p = 0,51**
		Gane 2017	nRCT	1/69 (1)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	0/98 (0)[b]	**0/158 (0), 0,01 [0,00002; 0,02], I2= 0%, p = 0,90**
		TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	0/16 (0)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	0/49 (0)[b]	**0/107 (0), 0,01 [0,000005; 0,03], I2= 0%, p = 0,96**
		TRILOGY-III	RCT	0/11(0)	
		GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	0/15 (0)	
DRAE					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	145/263 (55)	**145/263 (55), 0,55 [0,49; 0,61], I2= 0%, p = 1,00**
SAE					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	5/263 (2)	**18/605 (3), 0,03 [0,02; 0,05], I2= 15%, p = 0,32**
				6/147 (4)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	1/24 (4)	
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
				0/32 (0)	
		RESOLVE	nRCT	5/77 (6)[d]	
		Ruane 2019	nRCT	1/31 (3)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	4/60 (7)[c]	**6/129 (5), 0,05 [0,02; 0,09], I2= 0%, p = 0,88**
		Gane 2017	nRCT	2/69 (3)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	**0/60 (0), 0,01 [0,0003; 0,05], I2= 0%, p = 0,95**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	0/16 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	1/51 (2)	**1/51 (2), 0,02 [0,02; 0,08], I2 = 0%, p = 1,0**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	1/11 (9)	**2/58 (3), 0,03 [0,0001; 0,09], I2= 43%, p = 0,18**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	1/15 (7)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	RCT	1/18 (6)	**1/18 (6), 0,06 [0,04; 0,22], I2 = 0%, p = 1,0**
Zgon					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	0/263 (0)	**1/605 (<1), 0,003 [0,00001; 0,01], I2= 0%, p = 0,75**
				0/147 (0)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	0/24 (0)	
		GS-US-367-1168	RCT	0/31 (0)	
				0/32 (0)	
		RESOLVE	nrCT	1/77 (1)	
		Ruane 2019	nRCT	0/31 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/60 (0)[c]	**0/129 (0), 0,004 [0,001; 0,02], I2= 0%, p = 0,96**
		Gane 2017	nRCT	0/69 (0)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	0/142 (0)	**0/300 (0), 0,003 [0,000003; 0,01], I2= 0%, p = 0,93**
				0/98 (0)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	
		GS-US-367-1168	RCT	0/31 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	0/16 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/39 (0)[c]	**0/90 (0), 0,01 [0,001; 0,03], I2= 0%, p = 0,93**
		Gane 2017	nRCT	0/51 (0)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	0/121 (0)	**0/228 (0), 0,005 [0,00001; 0,02], I2= 0%, p = 0,94**
				0/49 (0)[b]	
		TRILOGY-III	RCT	0/11 (0)	
		GS-US-367-1168	RCT	0/32 (0)	

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
		Ruane 2019	nRCT	0/15 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	0/21 (0)[c]	**0/39 (0), 0,01 [0,002; 0,07], I2= 0%, p = 0,96**
		Gane 2017	nRCT	0/18 (0)	

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.;
c) 15% pacjentów wcześniej leczona NS5B±NS3;
d) AE niezwiązane z przyjmowanym leczeniem

Tabela 48.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa (szczegółowe punkty końcowe) u pacjentów u pacjentów wcześniej leczonych DAA z podziałem względem marskości wątroby

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
Anemia					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/24 (0)	**0/87 (0), 0,01 [0,0002; 0,04], I2= 0%, p = 0,99**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
				0/32 (0)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	13/60 (22)[b]	**13/60 (22), 0,22 [0,12; 0,33]; I2= 0%, p = 1,00**
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	**0/44 (0), 0,01 [0,002; 0,06], I2= 0%, p =0,78**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/11 (0)	**0/43 (0), 0,01 [0,002; 0,06], I2= 0%, p =0,73**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	
Nudności					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	37/263 (15)	**76/605 (13), 0,13 [0,10; 0,15], I2= 35%, p = 0,16**
				21/147 (14)[c]	
		TRILOGY-III	RCT	0/24 (0)	
		GS-US-367-1168	nRCT	3/31 (10)	
				3/32 (9)	
		RESOLVE	nRCT	7/77 (9)	
		Ruane 2019	nRCT	5/31 (16)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	1/60 (2)[b]	**16/129 (12), 0,11 [0; 0,31] I2= 95%, p <0,01**
		Gane 2017	nRCT	15/69 (22)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	**3/44 (7), 0,06 [0,01; 0,16], I2= 35%, p = 0,22**
		GS-US-367-1168	nRCT	3/31 (10)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/11 (0)	**3/43 (7), 0,07 [0,01; 0,17], I2= 14%, p = 0,28**
		GS-US-367-1168	nRCT	3/32 (9)	
Wymioty					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX**	GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	**0/63 (0),**

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
	12 tyg.			0/32 (0)	**0,01 [0,001; 0,04], I2= 0%, p = 0,99**
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	4/69 (6)	**4/69 (6), 0,06 [0,01; 0,13], I2 = 0%, p = 1,0**
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	**0/31 (0), 0,01 [0,01; 0,07], I2= 0%, p = 1,0**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	**0/32 (0), 0,01 [0,01; 0,07], I2= 0%, p = 1,0**
Biegunka					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	47/263 (18)	**102/605 (17), 0,17 [0,14; 0,20], I2= 7%, p = 0,37**
				28/147 (19)[c]	
		TRILOGY-III	RCT	3/24 (13)	
		GS-US-367-1168	nRCT	3/31 (10)	
				3/32 (9)	
		RESOLVE	nRCT	16/77 (21)	
		Ruane 2019	nRCT	2/31 (6)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	3/31 (10)	**3/31 (10), 0,10 [0,01; 0,23], I2= 0%, p = 1,00**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	3/32 (9)	**3/32 (9), 0,09 [0,01; 0,22], I2= 0%, p = 1,00**
Zmęczenie					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	56/263 (21)	**123/605 (20), 0,18 [0,12; 0,24], I2= 68%, p = 0,01**
				31/147 (21)[c]	
		TRILOGY-III	RCT	0/24 (0)	
		GS-US-367-1168	nRCT	7/31 (23)	
				3/32 (9)	
		RESOLVE	nRCT	21/77 (27)	
		Ruane 2019	nRCT	5/31 (16)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	22/69 (32)	**22/69 (32), 0,32 [0,21; 0,43], I2 = 0%, p = 1,0**
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/13 (0)	**7/44 (16), 0,10 [0,04; 0,41], I2= 81%, p = 0,02**
		GS-US-367-1168	nRCT	7/31 (23)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/11 (0)	**3/43 (7), 0,07 [0,01; 0,17], I2= 14%, p = 0,28**
		GS-US-367-1168	nRCT	3/32 (9)	
Ból głowy					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX**	POLARIS-I	RCT	66/263 (25)	**128/605 (21),**

Populacja	Interwencja	Badanie		Wynik [n/N (%)]	
		Akronim	Metodyka	jednostkowy	Łączny w podgrupach[a]
	12 tyg.			29/147 (20)[c]	**0,19 [0,14; 0,24], I2= 47%, p = 0,08**
		TRILOGY-III	RCT	1/24 (4)	
		GS-US-367-1168	nRCT	4/31 (13)	
				5/32 (16)	
		RESOLVE	nRCT	19/77 (25)	
		Ruane 2019	nRCT	4/31 (13)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Izumi 2018	RCT	2/60 (3)[b]	**14/129 (11), 0,10 [0,01; 0,27], I2= 86%, p = 0,01**
		Gane 2017	nRCT	12/69 (17)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	1/13 (8)	**5/44 (11), 0,12 [0,04; 0,24], I2= 0%, p = 0,74**
		GS-US-367-1168	nRCT	4/31 (13)	
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	TRILOGY-III	RCT	0/11 (0)	**5/43 (12), 0,08 [0,01; 0,29], I2= 61%, p = 0,11**
		GS-US-367-1168	nRCT	5/32 (16)	
Zawroty głowy					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	11/263 (4)	**11/326 (3), 0,03 [0,02; 0,06], I2= 35%, p = 0,22**
		GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	
				0/32 (0)	
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	0/31 (0)	**0/31 (0), 0,01 [0,01; 0,07], I2= 0%, p = 1,0**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	**0/32 (0), 0,01 [0,01; 0,07], I2= 0%, p = 1,0**
Bezsenność					
Ogółem	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	POLARIS-I	RCT	19/263 (7)	**23/357 (6), 0,06 [0,04; 0,09], I2= 29%, p = 0,24**
		GS-US-367-1168	nRCT	2/31 (6)	
				0/32 (0)	
		Ruane 2019	nRCT	2/31 (6)	
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	Gane 2017	nRCT	11/69 (16)	**11/69 (16), 0,16 [0,08; 0,26], I2 = 0%, p = 1,0**
Bez marskości	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	2/31 (6)	**2/31 (6), 0,06 [0,001; 0,18], I2= 0%, p = 1,0**
Marskość skompensowana	**SOF/VEL/VOX 12 tyg.**	GS-US-367-1168	nRCT	0/32 (0)	**0/32 (0), 0,01 [0,01; 0,07, I2= 0%, p = 1,0**

a) Kumulacja ilościowa, metaanaliza proporcja [CI95%], test heterogeniczności.
b) 15% pacjentów wcześniej leczona NS5B±NS3.
c) PLC -> SOF/VEL/VOX 12 tyg.

D.2.3. Wyniki badań RWD

Tabela 49.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych DAA w badaniach RWD

Interwencja	Punkt końcowy	Wynik jednostkowy		Wynik łączny	
		Badanie	Wynik [n/N (%)]	n/N (%)	SVR12 [95%CI]
AE ogółem					
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**AE**	bd			
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	18/41 (44)	18/41 (44)	44% [29%; 59%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**TRAE[a]**	Llaneras 2019	25/131 (19)	25/131 (19)	19% [13%; 26%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Przerwanie terapii z powodu AE**	Llaneras 2019	0/131 (0)	0/131 (0)	0,2% [0,2%; 2%] I^2 = 0%, p = 1,0
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**SAE**	Pearlman 2019	0/31 (0)	1/162 (1)	1% [0,1%; 3%] I^2 = 0%, p = 0,87
		Llaneras 2019	1/131 (1)		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Zgon**	Belperio 2019	3/573 (1)	4/704 (1)	1% [0,2%; 1%] I^2 = 0%, p = 0,57
		Llaneras 2019	1/131 (1)		
AE szczegółowe					
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Nudności**	Pearlman 2019	2/31 (6)	5/162 (3)	3% [1%; 6%] I^2 = 30%, p = 0,23
		Llaneras 2019	3/131 (2)		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Anemia**	Nie raporowano			
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	8/41 (20)	8/41 (20)	20% [9%; 33%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Biegunka**	Pearlman 2019	2//31 (6)	5/162 (3)	3% [1%; 6%] I^2 = 30%, p = 0,23
		Llaneras 2019	3/131 (2)		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Zmęczenie**	Pearlman 2019	5/31 (16)	13/162 (8)	10% [2%; 22%] I^2 = 66%, p = 0,09
		Llaneras 2019	8/131 (6)		
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	10/41 (24)	10/41 (24)	24% [12%; 39%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Ból głowy**	Pearlman 2019	3/31 (10)	12/162 (7)	8% [4%; 12%] I^2 = 0%, p = 0,51
		Llaneras 2019	9/131 (7)		
SOF/VEL+RBV 24 tyg		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Wymioty**	Nie raportowano			
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Bezsenność**	Nie raportowano			
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	1/41 (2)	1/41 (2)	2% [2%; 10%]
SOF/VEL/VOX 12 tyg.	**Świąd**	Nie raportowano			
SOF/VEL+RBV 24 tyg.		Bwa 2019	0/41 (0)	0/41 (0)	1% [1%; 5%]

a) Wszystkie raportowano jako: o łagodnym przebiegu.

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 50.
Definicje punktu końcowego SVR12

Badanie	Definicja
POLARIS I	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
TRILOGY-III	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
GS-US-367-1168	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
GS-US-367-1169	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
RESOLVE	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
Ruane 2019	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
Gane 2017	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
Izumi 2018	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
Belperio 2019	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia
Llaneras 2019	Poziom HCV RNA poniżej 15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia leczenia

Tabela 51.
Definicje punktu końcowego nawrót choroby

Badanie	Definicja
POLARIS I	Na koniec leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny (<15IU/ml), po czym w okresie po leczeniu nastąpił nawrót i nie osiągnięto SVR (FU12)
TRILOGY-III	Na koniec leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny (<15IU/ml), po czym w okresie po leczeniu nastąpił nawrót i nie osiągnięto SVR (FU12)
GS-US-367-1168	Na koniec leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny (<15IU/ml), po czym w okresie po leczeniu nastąpił nawrót i nie osiągnięto SVR (FU12)
GS-US-367-1169	Na koniec leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny (<15IU/ml), po czym w okresie po leczeniu nastąpił nawrót i nie osiągnięto SVR (FU12)
Izumi 2018	Na koniec leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny (<15IU/ml), po czym w okresie po leczeniu nastąpił nawrót i nie osiągnięto SVR (FU12)

Tabela 52.
Definicje punktu końcowego przełom wirusologiczny

Badanie	Definicja
POLARIS I	W trakcie leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny, po czym wzrósł powyżej 15 IU/ml
TRILOGY-III	W trakcie leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny, po czym wzrósł powyżej 15 IU/ml
GS-US-367-1168	W trakcie leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny, po czym wzrósł powyżej 15 IU/ml
GS-US-367-1169	W trakcie leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny, po czym wzrósł powyżej 15 IU/ml
Izumi 2018	W trakcie leczenia poziom HCV RNA był niewykrywalny, po czym wzrósł powyżej 15 IU/ml

Aneks F. Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 53.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [77]	Skala oceny ogólnej jakości życia Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wyn k końcowy. Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wyn k)	4,2[a]	rosnący	**Populacja:** Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby zakażeni HCV vs osoby zdrowe (15 badań) **Wyniki:** Pacjenci zakażeni HCV wykazali klinicznie istotny spadek jakości życia względem osób zdrowych. Miara efektu (wg Cohena) była największa w odniesieniu do funkcjonowania w społeczeństwie i ogólnego stanu zdrowia (wartość miary efektu = -0,7), jak również odnośnie do witalności i zdrowia fizycznego (-0,6). Ogólnie wykazano umiarkowany lub duży wpływ choroby na jakość życia w różnych domenach / kategoriach mierzonych przy pomocy skali SF-36. [78]
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version) [77]	Skala oceny jakości życia pacjentów chorych na przewlekłe WZW C Oceniane kategorie: aktywność/siła, stan emocjonalny, niepokój, objawy ogólnoustrojowe. W sumie 29 pytań ocenianych w skali 1–7 (1 – najgorszy stan zdrowia; 7 – najlepszy stan zdrowia)	0,5[b]	rosnący	**Populacja:** Pacjenci zakażeni HCV biorący udział w badaniach klinicznych 3 fazy oceniających nowe schematy leczenia DAA (N=4142) – proces walidacji; Pacjenci nieleczeni zakażeni HCV (N=36) – ocena wiarygodności testu (test-retest). **Wyniki:** Kwestionariusz referencyjny: SF-36 Skala CLDQ-HCV jest w pełni zwalidowana w populacji z WZW C i może być stosowana w badaniach klinicznych. Zakres współczynnika korelacji alfa-Cronbacha dla wszystkich 4 domen wyniósł 0,84–0,94. Uzyskano korelację na poziomie 0,8 pomiędzy kategoriami CLDQ-HCV i podobnymi do nich kategoriami zawartymi w SF-36. Wykazano znaczną wrażliwość testu dla klinicznie istotnych punktów końcowych (wystąpienie anemii wywołanej leczeniem do -0,70, uzyskanie SVR do +0,85; p<0,0001). Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej mieścił się w zakresie 0,84–0,93. [79]

BD – brak danych; MICD - minimalnie istotna klinicznie różnica;
a) wartość MICD dla WZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym [78]
b) na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV[80]; brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV

Aneks G. Badania kliniczne w toku

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
Clinicaltrials.gov					
NCT02292706 / A Registry for Subjects With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection	**Typ:** obserwacyjne **Etap:** aktywne, rekrutacja zamknięta	Dorośli z WZW typu C, wcześniej leczeni w badaniach klinicznych sponsorowanych przez Gilead	1637	Schematy oparte na SOF w tym SOF/VEL/VOX	Grudzień 2014/ sierpień 2023 / Gilead Sciences
NCT02510300 / A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials	**Typ:** obserwacyjne **Etap:** zapisy na zaproszenie	Dzieci i młodzież z przewlekłym HCV którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach sponsorowanych przez Gilead	500	Schematy oparte na SOF w tym SOF/VEL/VOX	Październik 2015/ Wrzesień 2027/ Gilead Sciences
NCT03820258 / Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	**Typ:** nRCT **Etap:** Przerwane (SOF/VEL/VOX nie będzie oceniany w populacji pediatrycznej)	Dzieci i młodzież (3-17 lat) z przewlekłym HCV	60	SOF/VEL/VOX	Styczeń 2019/ luty 2020/ Gilead Sciences
NCT03888729 / Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3) (SHARED3)	**Typ:** nRCT **Etap:** rekrutacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym HCV wcześniej leczeni bądź nieleczeni (ośrodki w Rwandzie)	100	SOF/VEL/VOX SOF/VEL	sierpień 2019/ marzec 2020/ Partners in Health
NCT04211909 / Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection	**Typ:** nRCT **Etap:** rekrutacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym HCV wcześniej leczeni bądź nieleczeni (ośrodki w Korei Południowej)	80	SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL	Styczeń 2020/ styczeń 2021/ Gilead Sciences

Aneks H. Formularze wykorzystane w analizie

H.1. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 54.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

☐ do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

☐ do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komun kacja z badaczem
☐ Osobista komun kacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T /PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; **PT** – prawdopodobnie tak; **PN** – prawdopodobnie nie; **N** – nie; **BI** – brak informacji

Tabela 55.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

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

Tabela 56.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** □ Populacja □ Interwencja □ Komparator □ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** □ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	□ Tak □ Nie
9. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: □ pytanie / pytania badawcze □ strategię wyszukiwania □ kryteria włączenia/wykluczenia □ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: □ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) *oraz* □ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności □ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
10. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT □ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI □ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	□ Tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
11. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) □ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania □ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publ kacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań □ Przeszukano rejestry badań klinicznych □ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny □ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) □ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
12. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu □ LUB dwóch analityków kwalif kowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalif kował jeden z analityków	□ Tak □ Nie
13. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań □ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** □ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalif kujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** □ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
15. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** □ opisano populację □ opisano interwencję □ opisano komparatory □ opisano punkty końcowe □ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** □ szczegółowo opisano populację □ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) □ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) □ opisano warunki/lokalizację danego badania □ określono ramy czasowe okresu obserwacji (*follow-up*)	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
16. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** □ braku ukrycia kodu alokacji, *oraz* □ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** □ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa □ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie**: □ czynników zakłócających, *oraz* □ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** □ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, *oraz* □ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie RCT
17. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak"*.	□ Tak □ Nie
18. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? **RCT** **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje □ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyn ki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynn ków zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych □ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
19. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
20. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
21. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
22. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publ kacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
23. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów □ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	□ Tak □ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

Tabela 57.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II – przykładowa ocena w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE

Domena	Przykład 1
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**NISKA**

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.
Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości**: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości**: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych**; przegląd krytycznie niskiej jakości**: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

H.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 58.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 59.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.