

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

ANALIZA KLINICZNA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA BOCEPREWIRU DODANEGO DO TERAPII PODSTAWOWEJ W PORÓWNANIU Z TERAPIĄ PODSTAWOWĄ W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WZW-C

Wersja 1.0



Kraków – luty 2012

Aktualizacja: październik 2012



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: luty 2012

Aktualizację opracowania wykonano w październiku 2012 i została ona przeprowadzona w celu dostosowania analizy do wymogów określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku zgodnie z dokumentem MZ-PLR-460-16715-1/KB/12. W tym celu przeprowadzono aktualizację przeszukania systematycznego baz informacji medycznej do 31 maja 2012 (CENTRAL do 25 września 2012), przedstawiono najnowsze dowody naukowe, w tym dowody na skuteczność boceprewiru w populacji pacjentów określonej w projekcie programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] korekta strategii wyszukiwania, włączenie/wykluczenie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy, zadania

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, włączenie/wykluczenie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] przeszukanie baz danych, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] aktualizacja przeszukania systematycznego, włączenia/wykluczenie badań do/z analizy, ekstrakcja wyników, obliczeni, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] nadzór merytoryczny

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	8
1. Wstęp	10
1.1. Cel	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	10
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	11
2. Problem zdrowotny	12
3. Charakterystyka interwencji.....	14
3.1. Boceprewir (Victrelis)	14
3.2. Interferony pegylowane	16
3.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)	16
3.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg).....	17
3.3. Rybawiryna.....	20
3.4. Telaprevir (Incivo).....	22
4. Metodyka	25
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	25
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	25
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	25
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy	26
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	26
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	26
4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	28
4.3.3. Selekcja badań klinicznych	29
4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	29
4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	30
4.6. Analiza statystyczna	30
4.7. Ocena siły dowodów naukowych	31
5. Charakterystyka badań klinicznych.....	32
5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	32
5.2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	33
6. Wyniki analizy klinicznej	37

6.1.	Analiza skuteczności	37
6.1.1.	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	37
6.1.2.	Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)	39
6.1.3.	Nawrót choroby	42
6.1.4.	Przełom wirusologiczny	44
6.2.	Analiza skuteczności boceprewiru w populacji zdefiniowanej w projekcie programu lekowego	46
6.2.1.	Kryteria włączenia do programu lekowego	46
6.2.2.	Dostępność dowodów naukowych	47
6.2.3.	Pacjenci nieleczeni	48
6.2.4.	Pacjenci wcześniej leczeni	51
6.3.	Analiza bezpieczeństwa	52
6.3.1.	Działania niepożądane ogółem	52
6.3.2.	Ciężkie działania niepożądane	54
6.3.3.	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	56
6.3.4.	Modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych	59
6.3.5.	Zgon	62
6.3.6.	Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia	64
6.3.7.	Ciężkie działania niepożądane z podziałem na zdarzenia	70
6.3.8.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	70
7.	Wnioski końcowe	72
9.	Dyskusja	74
10.	Ograniczenia	79
11.	Bibliografia	80
12.	Spis tabel	84
13.	Spis wykresów	86
14.	Aneks	88
14.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	88
14.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań	94
14.3.	Formularze do ekstrakcji danych	95
14.4.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	95
14.5.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	96
14.6.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	107
14.6.1.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności	107
14.6.2.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	110

14.6.3.	Wyniki metaanaliz do analizy bezpieczeństwa	181
14.7.	Charakterystyka opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.....	195
14.8.	Charakterystyka i wyniki badania klinicznego z randomizacją dotyczącego skuteczności boceprewiru w populacji z HCV oraz koinfekcją HIV.....	198
14.9.	Wyniki badania PROVIDE dotyczące skuteczności boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach	199
14.10.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów	199

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BOC	Boceprewir
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna na końcu okresu leczenia (<i>End of Treatment Response</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IFN	Interferon
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Modified Intention-To-Treat Analysis</i>)
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego zdarzenia u jednego z nich w określonym czasie.

	<i>(Number Needed to Treat)</i>
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie <i>(Not Significant)</i>
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) <i>(p value)</i>
PegIFNα	Pegylowany Interferon α <i>(Pegylated Interferon α)</i>
PegIFNα2a	Pegylowany Interferon α 2a <i>(Pegylated Interferon α2a)</i>
PegIFNα2b	Pegylowany Interferon α 2b <i>(Pegylated Interferon α2b)</i>
PP	Analiza zgodna z protokołem <i>(Per Protocol Analysis)</i>
P05685	Symbol badania klinicznego <i>(Boceprevir in combination with peginterferonu alfa2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C Genotype 1 who failed prior treatment peginterferon/ribavirin)</i>
RB	Korzyść względna <i>(Relative Benefit)</i>
RBV	Rybawiryna <i>(Ribavirin)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk Difference)</i>
RESPOND-2	Akronim badania klinicznego <i>(Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2)</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy <i>(Ribonucleic Acid)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
SPRINT-1	Akronim badania klinicznego <i>(Serine Protease Inhibitor Therapy-1)</i>
SPRINT-2	Akronim badania klinicznego <i>(Serine Protease Inhibitor Therapy-2)</i>
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained Virologic Response)</i>
tid	Trzy razy na dobę <i>(ter in die)</i>
ULN	Górna granica normy <i>(Upper Limit of Normal Range)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <i>(Registry Office for Medical Products, Medical Devices and Biocides)</i>
WZW-C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii polegającej na włączeniu boceprewiru do leczenia podstawowego (tj. peginterferonu alfa i rybawiryiny) w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.
- Metodyka** Porównanie zostało wykonane na podstawie badań z randomizacją odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgonie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE, CENTRAL, EMBASE i inne). Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia badań. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Poszukiwano badań z randomizacją (RCT), w których porównywano terapię boceprewirem dodanym do terapii podstawowej z terapią podstawową w populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C.
- Wyniki przeszukania systematycznego** W ramach pierwotnej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny obejmujący okres do 13 kwietnia 2011 roku. W ramach aktualizacji opracowania zakończonej w październiku 2012 przeszukaniem systematycznym objęto wszystkie dowody naukowe dodane do 31 maja 2012 roku, a w przypadku bazy CENTRAL do 25 września 2012 roku (ze względów technicznych nie było możliwości ograniczenia wyszukiwania do 31 maja 2012 roku). W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 466 publikacji naukowych bez uwzględnienia powtórzeń. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 36 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniły 4 badania RCT, w których porównywano obie strategie terapeutyczne. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy wahała się od średniej (3 punkty w skali Jadad) do dobrej (4 punkty w skali Jadad). Dodatkowo, odnaleziono i opisano również 4 opracowania wtórne dotyczące farmakoterapii WZW-C, z których jedno opracowanie spełniało kryteria przeglądu systematycznego.
- Wyniki analizy skuteczności** We włączonych badaniach oceniano leczenie boceprewirem stosowanym w sześciu różnych schematach terapeutycznych (patrz Tabela 5), z których dwa, oparte na odpowiedzi pacjentów były najbardziej podobne do schematów rejestracyjnych. Dla wszystkich ocenianych schematów boceprewir zwiększał skuteczność terapii podstawowej w odniesieniu do głównego punktu końcowego, SVR. W populacji osób nieleczonych zaobserwowano wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zakresie od 1,45 do 1,99 raza,

natomiast u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten był niemal 3-krotny. We wszystkich ocenianych schematach boceprewir zwiększał również prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi EOT. Zastosowanie boceprewiru według schematów opartych na uzyskiwanej odpowiedzi skutecznie redukowało ryzyko nawrotu choroby i nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak i u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Boceprewir stosowany w schematach PRB48 oraz PR4/PRB44 może natomiast powodować wzrost ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie boceprewiru według schematów opartych na uzyskiwanej odpowiedzi nie powodowało wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem ani ciężkich działań niepożądanych, a także nie przyczyniało się do przedwczesnego przerwania leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo oraz u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Pacjenci leczeni według schematu PR4/PRB44 częściej doświadczali działań niepożądanych ogółem (RR = 1,02 CI_{95%}[1,003; 1,03]; NNH = 61 CI_{95%}[33; 481]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,57 CI_{95%}[1,10; 2,25]; NNH = 21 CI_{95%}[12; 85]). Boceprewir, bez względu na długość stosowania, zwiększa ryzyko konieczności modyfikacji dawki leku z powodu działań niepożądanych (RR = 1,84 CI_{95%}[1,36; 2,50]; NNH = 4 CI_{95%}[3; 10]). Pacjenci leczeni boceprewirem zmiennie częściej doświadczali również niektórych hematologicznych działań niepożądanych jak anemia (RR = 1,71 CI_{95%}[1,48; 1,98]; NNH = 4 CI_{95%}[3; 6]) oraz neutropenia (RR = 1,66 CI_{95%}[1,03; 2,65]; NNH = 8 CI_{95%}[4; 57]). Ryzyko zgonu było porównywalne pomiędzy grupami.

Wnioski

Wprowadzenie boceprewiru do leczenia podstawowego WZW-C istotnie statystycznie zwiększa skuteczność terapii i pozwala na skrócenie okresu farmakoterapii przy zachowaniu lepszych efektów leczenia. Profil bezpieczeństwa boceprewiru różni się pomiędzy stosowanymi schematami leczenia i zależy od długości czasu podawania leku. Boceprewir podawany przez okres nie dłuższy niż 32 tygodnie wykazywał podobny do terapii podstawowej profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem niektórych zdarzeń hematologicznych oraz konieczności modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii polegającej na dodaniu boceprewiru do leczenia podstawowego (tj. peginterferonu alfa i rybawiryny) w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe):

- Populacja:** dorośli pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 wirusa, bez względu na wcześniejszą terapię
- Interwencja:** boceprewir 800 mg 3 razy na dobę w terapii skojarzonej z terapią podstawową (PegIFNa i rybawiryna)
- Komparatory:** terapia podstawowa (PegIFNa i rybawiryna)

Punkty końcowe:

- Odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
- nawrót choroby,
- przełom wirusologiczny,
- modyfikacja dawki terapii,
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia, w tym:
 - hematologiczne,
 - skórne,
 - żołądkowo-jelitowe,
 - psychiatryczne,
 - kardiologiczne,
 - inne.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatora został poprzedzony szczegółową analizą problemu decyzyjnego w celu identyfikacji potencjalnych interwencji, które zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych byłyby najbardziej odpowiednie do przeprowadzenia analizy względnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii polegającej na dodaniu boceprewiru do leczenia opartego na interferonach pegylowanych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapia skojarzona przy użyciu interferonów pegylowanych (PegIFN α 2b oraz PegIFN α 2a) oraz rybawiryny stanowi leczenie z wyboru u dorosłych pacjentów chorych na WZW-C. W Polsce jest ona finansowana ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ). [1]

Wspomniany TPZ dopuszcza również zastosowanie obu pegylowanych interferonów w monoterapii bez podawania rybawiryny. Taka możliwość zachodzi w pewnych szczególnych przypadkach obejmujących chorych dializowanych, osoby z planowanymi lub wykonanymi przeszczepami narządów oraz w przypadku przeciwwskazań do leczenia rybawiryną. Ponadto obowiązujący w Polsce TPZ przewiduje również możliwość stosowanie innych terapii WZW-C, opartych na interferonach niepegylowanych, w tym: interferonie α pochodzenia naturalnego oraz interferonach rekombinowanych α 2a oraz α 2b. Użycie tych preparatów u pacjentów dorosłych ogranicza się jednak do niepowodzenia terapii po wcześniejszym leczeniu interferonami pegylowanymi lub nietolerancji na leczenie pierwszoliniowe. [1]

W toku prac nad niniejszym opracowaniem odnaleziono również doniesienia naukowe dotyczące innego niż boceprewir inhibitora enzymów proteolitycznych wirusa HCV, telaprewiru. [2] Preparat ten ze względu na brak finansowania ze środków publicznych, nie jest obecnie stosowany w Polsce, a zatem nie stanowi komparatora dla boceprewiru w warunkach polskich.

Podsumowując, zgodnie z wytycznymi oraz obecnymi uwarunkowaniami prawnymi, podstawową i powszechnie stosowaną terapię przeciw WZW-C stanowi leczenie skojarzone oparte na jednym z interferonów pegylowanych, PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a oraz rybawirynie. Oba interferony charakteryzują się podobnymi wskazaniami rejestracyjnymi u osób dorosłych, a zasady ich finansowania w tej grupie pacjentów są identyczne. Obie terapie w polskich warunkach są więc traktowane równorzędnie i stanowią dla siebie alternatywę w przypadku niepowodzenia terapeutycznego jednej z nich. Obszar zastosowania pozostałych interwencji o działaniu immunomodulującym jest natomiast zawężony i w przypadku osób dorosłych ogranicza się jedynie do drugiej i trzeciej linii leczenia. [1]

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi boceprewir nie stanowiłby oddzielnej alternatywy terapeutycznej dla leczenia podstawowego, lecz zostałby do niego dołączony na zasadzie kointerwencji. Mając to na uwadze uznano, iż dotychczasowa terapia podstawowa, składająca się z PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a oraz rybawiryny, stanowi właściwy komparator dla leczenia skojarzonego obejmującego boceprewir.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) to choroba wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem HCV (hepatitis C virus), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. Zakażenie HCV przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stąd większość osób nie jest świadoma nosicielstwa i pozostaje w stanie niezdiagnozowanym przez wiele lat. [3] Szacuje się, że u ok. 75-85% osób zakażonych wirusem HCV dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego. Tempo rozwoju formy przewlekłej choroby jest zależne od czynników wirusowych, środowiskowych oraz indywidualnej podatności. [3, 4] Raportowana częstość powikłań WZW-C waha się w zależności od strategii zbierania danych, jednak szacuje się, że u około 20% chorych rozwija się marskość wątroby. [4] Pacjenci z marskością wątroby mogą przez długi czas nie mieć żadnych objawów, ale po kilku latach od jej wystąpienia znacznie wzrasta ryzyko poważnych powikłań, takich jak: krwotok z przewodu pokarmowego, encefalopatia, wodobrzusze i rak wątrobowokomórkowy. [5] Przewlekłe WZW-C jest związane również z licznymi powikłaniami pozawątrobowymi, wśród których można wyróżnić objawy dermatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne oraz nefrologiczne. [6] Najpowszechniejszym powikłaniem jest krioglobulinemia, występująca nawet u 50% chorych, ale tylko u 25-30% pacjentów daje ona objawy kliniczne. [7]

Podstawowymi kryteriami rozpoznania przewlekłego WZW-C są obecność HCV RNA we krwi utrzymująca się przez ponad 6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, potwierdzone w biopsji wątroby. Postępowanie diagnostyczne zwykle rozpoczyna się od testu na obecność przeciwciał anti-HCV, przy czym wynik wymaga potwierdzenia przez najbardziej miarodajny test HCV RNA, ponieważ może być fałszywie ujemny u chorych z upośledzoną odpornością. Ponadto do badań pomocniczych należy test na aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), jednak u 30% zakażonych poziom ALT może przyjmować prawidłowe wartości, a u niektórych pacjentów podlega okresowym wahanom. [8]

Należy również oznaczyć genotyp wirusa, który jest ściśle związany z odpowiedzią na terapię przeciwwirusową. Wyróżnia się 6 genotypów wirusa (1–6). Pacjenci zakażeni genotypem 1 słabiej odpowiadają na leczenie interferonami niż chorzy zakażeni wirusem o genotypie 2 czy 3. Stwierdzono również, że zakażenie podtypem 1b wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia marskości i pierwotnego raka wątroby. [9] W Polsce najbardziej rozpowszechniony jest genotyp 1b. [10–13]

Do zakażenia wirusem HCV dochodzi najczęściej drogą parenteralną (pozajelitową). Obecnie w Polsce do zakażeń HCV dochodzi najczęściej w wyniku wykonywania procedur medycznych (pobieranie krwi, iniekcja, badanie endoskopowe, zabiegi operacyjne, hemodializa), w szczególności u osób z przewlekłymi chorobami, tj. hemofilią, przewlekłą niewydolnością nerek, chorobami

nowotworowymi. [14] Ponadto do zakażenia może dojść podczas dożylnych wstrzyknięć narkotyków, zdarzeń okołoporodowych, kontaktów seksualnych i zabiegów kosmetycznych. [15]

Według WHO na świecie żyje ok. 130–170 mln osób zarażonych wirusem HCV, natomiast na terenie Europy wartość ta waha się w przedziale od 2 do 5 milionów. [15] W Polsce liczbę zarażonych WZW typu C szacuje się na 700 tys., przy czym corocznie diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań (zapadalność w 2008 r. wynosiła 6,17/100 tys. osób). [8, 16] Według danych epidemiologicznych w 2010 roku zdiagnozowano 1941 nowych zachorowań, co odpowiadało zapadalności na poziomie 5,09/100 tys. mieszkańców. [17] Zapadalność na WZW-C, jak i rozwój choroby do formy przewlekłej są zróżnicowane w zależności od wieku oraz płci. Współczynniki zachorowalności wskazują na zdecydowanie wyższe ryzyko zachorowania wśród mężczyzn niż wśród kobiet oraz głównie w grupie wiekowej od 50 do 54 lat. [16]

Schematy leczenia chorób wywołanych HCV są systematycznie modyfikowane, a ze względu na brak możliwej profilaktyki w postaci szczepień dąży się do jak najwcześniejszego wykrycia i wdrożenia leczenia. [18] Przed zakwalifikowaniem pacjenta do terapii należy oznaczyć genotyp HCV, jak również stężenie HCV RNA. [14] W Polsce aktualnie zalecana jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem α z rybawiryną, która podstawowo trwa 24 tygodnie w przypadku zakażenia genotypem 2 i 3 oraz 48 tygodni w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 i 4. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów w terapii dwulekowej z rybawiryną lub w monoterapii. Skuteczne leczenie prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), definiowanej jako brak HCV RNA w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR). [19]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

3.1. Boceprewir (Victrelis)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [20]

Mechanizm działania: Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139) i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [20]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [20, 21]

Dawkowanie: preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 1). Terapię należy przerwać jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [20]

Tabela 1.
Schemat dawkowania boceprewiru

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni 1. PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie 2. PegIFN α + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni^a 3. PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie 4. PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie 5. PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni 6. PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie 7. PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie 8. PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	-		48 tygodni 9. PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie 10. PegIFN α + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia 11. PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFN α + RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) Schemat oceniano jedynie u pacjentów wcześniej leczonych, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, wole, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, odwodnienie, hiperglikemia, hipertriglicydemia, hiperurykemia, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, zawroty głowy, ból głowy, hipestezja, parestezje, omdlenia, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, spontaniczne odczuwanie nieprzyjemnych zapachów, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szумы uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, biegunka, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-palmkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból, zmniejszenie masy ciała. [20]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, ciąża, jednoczesna terapia produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenie osocze związane jest z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami (midazolam, triazolam, berydydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, pochodne sporyszu – dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergotamina). [20]

Status rejestracyjny: 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej. [20, 21]

3.2. Interferony pegylowane

3.2.1. Pegylowany interferon $\alpha 2a$ (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB11, lek immunostymulujący/cytokina, interferony. [22]

Mechanizm działania: PegIFN $\alpha 2a$ to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN $\alpha 2a$. [22] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [23] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN α nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [24]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW-C ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rybawiryiny. Ponadto PegIFN $\alpha 2a$ zarejestrowany jest do stosowania w przewlekłym WZW-B. [22]

Dawkowanie i długość trwania terapii: w terapii WZW-C preparat podawany podskórnym, w dawce 180 mg raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Leczenie terapią skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie, terapię powinno się prowadzić przez 72 tyg. [22]

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie, świąd, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku,

koszmarny nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból i zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, potliwość, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zaobserwowano również inne zdarzenia niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, aplazja czerwonych krwinek, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wzroku, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom interferonów, zaburzenia wyników badań czynności tarczycy. [22]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzylowego w składzie preparatu), współistniejące zakażenie HIV/HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh (chyba, że stężenie bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir), niewyrównana marskość lub zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. [22]

Status rejestracyjny: 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2a w WZW-C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [22]

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

3.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB10, interferony. [25, 26]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksypolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe. [25, 26] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [23] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN α nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [24]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Preparat może być także stosowany u dzieci ≥ 3 lat, które nie były wcześniej leczone. PegIFNa2b stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania rybawiryny. [25, 26]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW-C: dorośli – preparat podawany podskórnie, w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. Natomiast w monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała na tydzień przez okres od 12–52 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 2). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne w ChPL. **Dzieci:** podawany podskórnie, w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12–52 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [25, 26]

Tabela 2.
Schemat dawkowania PegIFNa2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFNa2b + RBV			Monoterapia PegIFNa2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (μg)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (μg) (dla 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (μg) (dla 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
<40	50	800	30-35	15	30
40-50	64	800	36-45	20	40
51-64	80	800	46-56	25	50
65-75	100	1000	57-72	30	64
76-80	120	1000	73-88	40	80
81-85	120	1200	89-106	50	100
86-105	150	1200	106-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane: dorośli: do najczęstszych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jądłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia

koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-płamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. W populacji **dzieci** bardzo często obserwowano: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności, łysienie, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączkę, zeszywnienie, objawy grypopodobne, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe, rzadziej obserwowane działania niepożądane dostępne są w ChPL. [25, 26]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkie wyniszczające choroby zasadnicze, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, ciężkie zaburzenia czynności lub niewyrównana marskość wątroby, choroby tarczycy niepoddające się leczeniu, padaczka i/lub zaburzenia OUN, pacjenci z koinfekcją HCV-HIV, z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh. U dzieci i młodzieży również występujące obecne lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [25, 26]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [25, 26]

Podmiot odpowiedzialny: SP Labo (PegIntron), SP Europe ViraferonPeg).

3.3. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [27–32]

Mechanizm działania: rybawiryna to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania rybawiryny w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację wirusa HCV, czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [27–32]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wyłącznie jako element terapii skojarzonej z interferonem (PegIFN α 2a, PegIFN α 2b, IFN α 2a oraz IFN α 2b). Preparaty: Rebetol, Ribavirin Mylan, Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners mogą być stosowane u dorosłych i dzieci ≥ 3 roku życia, natomiast preparat Copegus wyłącznie u osób dorosłych. [27–32]

Dawkowanie i czas trwania terapii: podawana doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka rybawiryny uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN α 2b i IFN α 2b wynosi od 600–1200 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN α 2a i PegIFN α 2a waha się od 800–1200 mg. Dodatkowo w przypadku PegIFN α 2a w doborze dawki uwzględnia się także genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24–48/52 tygodni (16–72 tyg. w przypadku rybawiryny podawanej z PegIFN α 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników takich jak: wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania dostępne są w ChPL. [27–32]

Działania niepożądane: w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a do najczęściej raportowanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, niedokrwistość, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anoreksja, depresja, bezsenność, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkórnienie spojówek, zawroty

głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność, kaszel, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty, niedokrwistość, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, wysypka, wzmożone pocenie, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, bóle mięśni i stawów, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. [27] Natomiast w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b u **doroślých** do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jądłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia, powiększenie wątroby, żółtaczką, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, zaostrenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-płamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu,

brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. U dzieci bardzo często obserwowano: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenię, niedoczynność tarczycy, jadłowstręt, zwiększenie/zmniejszenie łaknienia, depresję, bezsenność, labilność emocjonalną, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunkę, nudności, łysienie, wysypkę, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie/odczyn/rumień/ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączkę, objawy grypopodobne, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu rybawiryny dostępne są w ChPL. [28–32]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, laktacja, ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh B lub C), niewyrównana marskość wątroby, hemoglobinopatia (np. talasemia, anemia sierpowata), jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh (nie dotyczy Ribavirin Mylan – w ChPL zalecana jedynie ostrożność), a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [27–32] Dodatkowymi przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny są: ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, przewlekła niewydolność nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min i/lub pacjenci poddawani hemodializie. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [28–32]

Status rejestracyjny: dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację rybawiryny na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b. Począwszy od 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners, Ribavirin Mylan. Natomiast w dniu 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymała rybawiryna Copegus do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a. [27–32]

Wytwórca: Schering-Plough (Rebetol) Teva (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Biopartners (Ribavirin BioPartners), Penn Pharmaceutical Services (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

3.4. Telaprevir (Incivo)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [33]

Mechanizm działania: Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [33]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Incivo stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [33]

Dawkowanie: preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h (łącznie 2 250 mg/dobę). Aby uniknąć niepowodzenia leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać podawania Incivo. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać, jeśli w 4. lub 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 j.m./ml lub jeśli w 24. lub 36. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [33]

Tabela 3.
Schemat dawkowania telaprewiru [33]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 4 tyg.	w 12 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 24 tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48 tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Po niepowodzeniu terapii	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48 tygodnia)
Pacjenci marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48 tygodnia)

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: kandydoza jamy ustnej, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, świąd skóry, wysypka, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku. Obserwowano także nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych z co najmniej umiarkowanym nasileniem

(stopień ≥ 2), takie jak: zwiększenie stężenia kwasu moczowego, stężenia bilirubiny, stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia lipoprotein małej gęstości, stężenia kreatyniny oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, całkowitej liczby limfocytów oraz stężenia potasu. [33]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jednoczesne podawanie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu związane jest z występowaniem ciężkich i/lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (np.: alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina, lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, sildenafil, doustnie midazolam lub triazolam, tadalafil), jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie, jednoczesne podawanie produktu z aktywatorami cytochromu CYP3A, (np. rafampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina, fenobarbital). [33]

Status rejestracyjny: w dniu 19 września 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu telaprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Incivo na terenie całej Unii Europejskiej. [34]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie wyników badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

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

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające co najmniej jeden z przedstawionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

- dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1, zarówno:
 - nieleczeni przeciwwirusowo,
 - jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Interwencja

- boceprewir w dawce 800 mg 3 razy na dobę w skojarzeniu z terapią podstawową

Komparator

- terapia podstawowa:
 - PegIFNa2a + RBV
 - PegIFNa2b + RBV

Punkty końcowe

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),
 - wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych,
- modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na zdarzenia,
- ciężkie działania niepożądane.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Z analizy klinicznej wykluczano badania, w których boceprewir stosowano niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (np. w monoterapii, w populacji zakażonej genotypem innym niż 1).

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (Tabela 4). Odpowiednie słowa połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując w ten sposób strategię wyszukiwania, która posłużyła do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych w jednej z baz (EMBASE) stosowano automatyczne filtry, które pozwoliły na odnalezienie wszystkich badań klinicznych przeprowadzonych u ludzi. W żadnej z przeszukanych baz

nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji, co umożliwiło odnalezienie wszystkich doniesień naukowych aż do dnia wyszukiwania.

Z uwagi na fakt, że boceprewir jest zarejestrowany wyłącznie do leczenia chorych na WZW-C w strategii wyszukiwania nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do populacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, punktów końcowych i metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie dostępne komparatory, jak również wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (AS, PW). W przypadku niezgodności w trakcie projektowania strategii ostateczne stanowisko uzyskiwano w drodze konsensusu. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię w ramach pierwotnej analizy przeprowadził jeden z analityków (AS). W ramach aktualizacji niniejszego opracowania przeprowadzono kolejne wyszukiwanie w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych, które przeprowadził inny analityk (EO) w oparciu o wcześniej zdefiniowaną strategię. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej oraz przebieg aktualizacji przeszukania systematycznego w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

Tabela 4.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej wszystkich doniesień naukowych, bez względu na rodzaj populacji
Rodzaj interwencji	Boceprevir, "Sch 503034", "Sch503034", "Sch-503034", "N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"
Komparator	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o wszystkich komparatorach, bez względu na stosowane nazewnictwo.
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Metodyka	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej wszystkich badań, bez względu na zastosowaną metodykę.

4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji medycznej zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTM. [35]

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące elektroniczne źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych (www.clinicalstudyresults.org, www.clinicaltrials.gov),
- strony internetowe wszystkich agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA, URPL),
- stronę internetową Center for Review and Dissemination (CRD),
- stronę internetową Clinical Care Options – Hepatitis,
- strony towarzystw naukowych zajmujących się problematyką gastrologiczną i hepatologiczną (EASL, AASLD, CASL/ACEF, GESA),
- strony producentów ocenianych opcji terapeutycznych,
- sieć Internet.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w ramach pierwotnego opracowania dokonano dnia 27 lipca 2011 roku. W celu zapewnienia zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w zakresie aktualności informacji na dzień złożenia wniosku przeprowadzono ponowny przegląd baz informacji medycznej. Bazy MEDLINE (przez PubMed) oraz EMBASE przeszukano obejmując okres od kwietnia 2011 do 31 maja 2012 roku. W przypadku bazy CENTRAL ze względów technicznych nie ma możliwości zawężenia do konkretnego dnia (można określić tylko rok), dlatego ponownym wyszukiwaniem objęto okres od początku 2011 roku do momentu ponownego przeszukania (tj. 25 wrzesień 2012). Szczegółowe zestawienie przeszukanych źródeł danych wraz z wynikami wyszukiwania znajduje się w Aneksie (Rozdział 14.1).

4.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych doniesień naukowych dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków (AS, PW, EO) pracujących w sposób niezależny. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie publikacje naukowe uznane za przydatne przez co najmniej jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty (etap II), ostateczne stanowisko przyjmowano na drodze konsensusu.

4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności randomizowanych prób klinicznych wykonano przy wykorzystaniu skali Jadad (Rozdz. 14.2), w oparciu o którą współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5, w zależności od spełnienia poniższych kryteriów:

- obecność i prawidłowość metody randomizacji,
- obecność i prawidłowość metody zaślepienia,
- opis utraty pacjentów z badania.

Przyjęta skala do oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Prawidłowo przeprowadzona randomizacja oraz zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne ograniczenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, rasa, stan zaawansowania choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna itp.). Przedstawienie pełnego opisu utraty pacjentów z badania umożliwia zastosowanie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT – *intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom poprzez nieuzasadnione wykluczenie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie lub oceniających wyniki.

Badania randomizowane scharakteryzowano pod względem:

- populacji (liczebność, wiek, płeć, rasa, genotyp, stopień zwłóknienia wątroby, poziom HCV RNA),
- rodzaju interwencji w grupie kontrolnej i w grupie badanej (dawka, częstość stosowania, czas trwania terapii, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki:
 - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych włączonych do analizy klinicznej dokonywało, co najmniej dwóch analityków (MG, AS, EO) według opracowanego formularza zamieszczonego w Aneksie (Rozdz. 14.3). Sprawdzenie poprawności wyekstrahowanych danych oraz kontrola obliczeń zostały przeprowadzone przez trzeciego analityka (SS), niezaangażowanego w pracę nad projektem. W przypadku niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

4.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych: RD (BD) i NNT (NNH). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI95%]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Wyboru modelu stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku testu heterogeniczności badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (metoda *fixed effect model*) Mantel-Haenszel. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego DerSimonian-Laird (metoda *random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 .

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy, w celu wyjaśnienia jej przyczyn przeprowadzono dodatkowo analizę w predefiniowanych podgrupach. Badania stratyfikowano do poszczególnych podgrup ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2b) oraz wcześniejsze leczenie przeciw WZW-C (lub jego brak). Różnice w wielkości uzyskiwanego efektu pomiędzy podgrupami oceniano przy użyciu testu interferencji zaproponowanego przez Borensteina. [36]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

4.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich porównaniach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. W przypadku obniżenia oceny w skali GRADE każdorazowo podawano przyczyny.

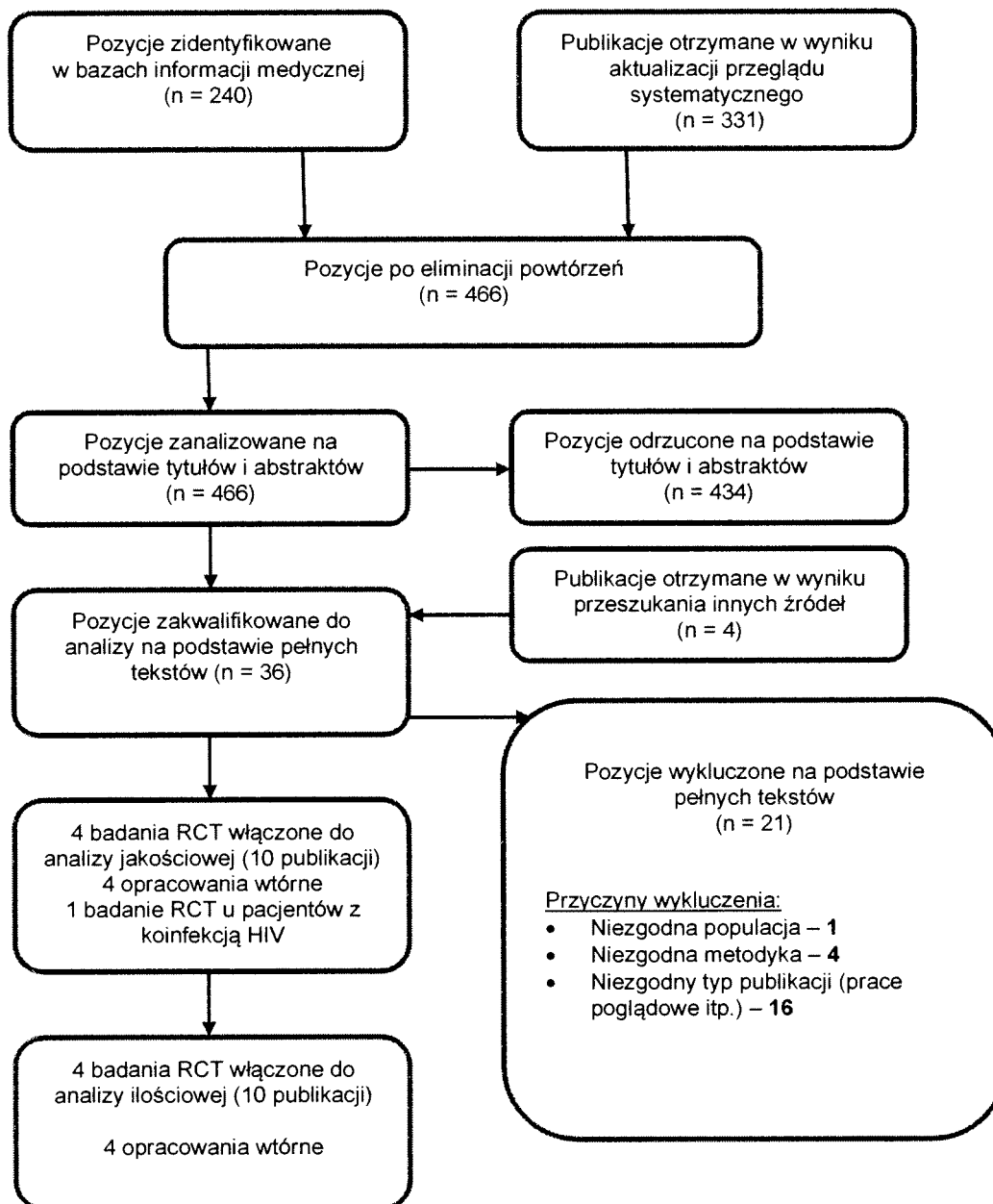
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 240 publikacji. W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 331 dodatkowych publikacji. Łączna liczba rekordów po automatycznym wykluczeniu powtórzeń wynosiła 466. Dodatkowo, włączono 4 doniesienia, które odnaleziono w ramach przeszukania uzupełniającego sieci Internet oraz stron towarzystw naukowych. Na podstawie wstępnej selekcji tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 36 pozycji. Po analizie pełnych tekstów kryteria włączenia do analizy spełniły 4 randomizowane badania kliniczne, zawarte w 10 publikacjach (Rysunek 1). Dane dotyczące 3 badań pochodzą z publikacji pełnotekstowych, natomiast wyniki 1 badania dostępne były w postaci doniesienia konferencyjnego oraz pracy stanowiącej podsumowanie wyników badania opublikowanych w materiałach FDA. [36] Do analizy włączono również 4 opracowania wtórne, których skrócona charakterystyka wraz z wynikami została przedstawiona w Aneksie (Rozdz. 14.7).

Dodatkowo, na etapie analizy abstraktów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne opisane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, oceniające skuteczność boceprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów z koinfekcją HIV. [37] Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Victrelis brak jest dostatecznych danych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie boceprewiru u pacjentów z koinfekcją HIV. Badanie to zostało włączone do obecnej analizy, jednak ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności, jego charakterystyka oraz wstępne wyniki zostały przedstawione jedynie w aneksie (Rozdz. 14.8)

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Wszystkie cztery zidentyfikowane badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, obejmujące pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych genotypem 1 wirusa, w których porównywano schematy zawierające boceprewir ze podstawową terapią. W jednym z badań (SPRINT-1 [38, 39]) dokonano również oddzielnego porównania pomiędzy terapią skojarzoną, zawierającą boceprewir dodany do leczenia opartego na PegIFNα2b ze podstawową lub obniżoną

dawką rybawiryny. Porównanie to zostało przeprowadzone w oparciu o odrębną randomizację, przy czym nie spełniało kryteriów włączenia, gdyż nie posiadało grupy kontrolnej z leczeniem podstawowym, co stanowiło przyczynę wykluczenia z niniejszej analizy. W dwóch badaniach (SPRINT-1 [38, 39], SPRINT-2 [40–42]) populację stanowili chorzy uprzednio nieleczeni z powodu WZW-C za pomocą interferonów, natomiast w pozostałych dwóch pracach włączano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (RESPOND-2 [43, 44], P05685 [36, 45]). Liczebność badań wahała się od 202 (P05685) do 1099 pacjentów (SPRINT-2), natomiast łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 2228 chorych. W jednym badaniu (P05685) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów, natomiast w innej pracy (RESPOND-2) pacjenci w grupie kontrolnej (PR48) cechowali się znamienne niższym wyjściowym poziomem wirerii niż chorzy zrandomizowani do jednej z grup badanych (R4/PRB32+PR12). W dwóch pozostałych pracach (SPRINT-1, SPRINT-2) nie zamieszczono informacji na temat istotności statystycznej różnic w charakterystyce wyjściowej pomiędzy grupami.

W ramach terapii podstawowej pacjenci otrzymywali PegIFN α 2b (RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) w dawce 1,5 μ g/kg na tydzień lub PegIFN α 2a (P05685) w dawce 180 μ g/tydz. oraz rybawirynę w dawkach 600-1400 mg/dobę (RESPOND-2, SPRINT-2), 800-1400 mg/dobę (SPRINT-1) lub w dawce 1000-1200 mg/dobę (P05685). We wszystkich badaniach boceprewir podawano w dawce 800 mg trzy razy na dobę, a czas jego stosowania wahał się od 24 do 44 tygodni, w zależności od ocenianego schematu. W grupach kontrolnych wszystkich badań włączonych do analizy terapię podstawową stosowano przez 48 tygodni (PR48), po czym rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji. Długość okresu leczenia oraz następującej po nim obserwacji w grupach stosujących boceprewir zależała od przyjętych w badaniu schematów terapeutycznych, których szczegółowy opis zamieszczono poniżej (Tabela 5). Tym niemniej, niezależnie od schematu łączny czas trwania leczenia oraz następującej po nim obserwacji wynosił 72 tygodnie.

Ocenę wiarygodności wg skali Jadad przeprowadzono jedynie dla badań dostępnych formie pełnotekstowych publikacji. Wiarygodność jednej pracy oceniono jako średnią (3 punkty na 5 w skali Jadad, SPRINT-1), natomiast dwóch pozostałych jako dobrą (4 punkty na 5 w skali Jadad, SPRINT-2, RESPOND-2). We wszystkich trzech pracach zastosowano prawidłową metodę randomizacji (kody randomizacyjne generowane komputerowo lub przy wykorzystaniu automatycznego systemu głosowego), zapewniającą ukrycie kody randomizacji. Punkty w skali Jadad odejmowano za brak podwójnego zaślepienia (SPRINT-1) lub za niepełny opis przyczyn utraty pacjentów z badania (RESPOND-2, SPRINT-2). Liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie była wysoka we wszystkich badaniach, przy czym w każdej z prac najwięcej pacjentów przerywało leczenie w grupie kontrolnej, nieotrzymującej boceprewiru. W obu badaniach po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wynosił około 70%, podczas gdy u pacjentów leczonych boceprewirem wartość ta znajdowała się w zakresie od 32% do 41%. W badaniach rekrutujących pacjentów nowo zdiagnozowanych odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wahał się od 50% do 55% i również był wyższy niż w grupach boceprewiru (26% do 40%). Dodatkowo w jednym z badań (P05685) większość pacjentów

z grupy kontrolnej (57%) przerwała swój udział w fazie *follow-up*, podczas gdy w grupie badanej ich odsetek wyniósł zaledwie 8%. Dominującą przyczyną przerwania udziału w okresie *follow-up* było rozpoczęcie innego leczenia, co świadczy o tym iż osoby te nie uzyskały zadowalającej odpowiedzi, a ich utrata nie wpływa w znaczący sposób na wyniki skuteczności w analizie ITT. Uznano także, iż wysoka liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie nie stanowiła czynnika mogącego w sposób istotny zakłócić uzyskiwane wyniki, gdyż znacząca większość pacjentów przerywała leczenie z obiektywnych powodów, takich jak niepowodzenie terapeutyczne oraz wystąpienie działań niepożądanych, których kryteria były ujednolicone we wszystkich grupach. Dodatkowo większość pacjentów po przerwaniu leczenia nadal była obserwowana w ramach badania, zatem ryzyko błędu systematycznego związane z niekompletnością obserwacji należy ocenić jako niewielkie. Odsetek osób utraconych z badania raportowano jedynie w dwóch pracach (SPRINT-1 oraz P05685) i był on stosunkowo niewielki w porównaniu z ogółem osób przerywających leczenie. W pracy P05685 nie przekraczało on 3%, natomiast w badaniu SPRINT-1, przeprowadzonym w reżimie otwartej próby, był on nieco wyższy i w zależności od schematu wahał się od 2% do 12%. W żadnym z badań nie stwierdzono ryzyka błędu związanego z nieprawidłowym lub selektywnym raportowaniem wyników. W każdej z prac punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa raportowane były dla pełnego okresu obserwacji.

We wszystkich badaniach (P05685, RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) analizę skuteczności i bezpieczeństwa zaprojektowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Stwierdzono jedynie pojedyncze przypadki osób, które nie otrzymały leczenia po randomizacji (1 pacjent w badaniu SPRINT-2 oraz 2 pacjentów w badaniu RESPOND-2), w związku z czym można uznać, iż analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie, a ryzyko błędu systematycznego jest niewielkie.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy (Tabela 6). Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, kryteria włączenia i wykluczenia, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań opublikowanych w formie pełnego tekstu zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 14.5).

Tabela 5.
Charakterystyka schematów zawierających boceprewir, ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do analizy

Schemat	Czas trwania terapii	Okres leczenia BOC	Opis schematu	Badania
Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C				
PR4/PRB24	28 tyg.	24 tyg.	1. PegIFN α + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN α + RBV + BOC (24 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.)	SPRINT-1

Schemat	Czas trwania terapii	Okres leczenia BOC	Opis schematu	Badania
PR4/PRB24 +PR20	28-48 tyg.		<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV (4 tyg.) 2. PegIFNa + RBV + BOC (24 tyg.) 3. PegIFNa + RBV (4 tyg.) <ol style="list-style-type: none"> a. 0 tyg. (brak wiremii w 8.-24. tyg) b. 20 tyg (wiremii w 8.-24. tyg) 4. Okres obserwacji: <ol style="list-style-type: none"> a. 44 tyg. (brak wiremii w 8.-24.tyg) b. 24 tyg. (wiremii w 8.-24.tyg) 	SPRINT-2
PRB28	28 tyg.	28 tyg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV + BOC (28 tyg.) 2. okres obserwacji (24 tyg.) 	SPRINT-1
PR4/PRB44	48 tyg.	44 tyg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV (4 tyg.) 2. PegIFNa + RBV + BOC (44 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.) 	SPRINT-1 SPRINT-2
PRB48	48 tyg.	48 tyg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV + BOC (44 tyg.) 2. okres obserwacji (24 tyg.) 	SPRINT-1
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami				
PR4/PRB32 +PR12	36-48 tyg.	32 tyg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV (4 tyg.) 2. PegIFNa + RBV + BOC (32 tyg) 3. PegIFNa + RBV (4 tyg.) <ol style="list-style-type: none"> c. 0 tyg. (brak wiremii w 8. i 24.tyg) d. 12 tyg (wiremii w 8. lub 24. tyg) 4. Okres obserwacji: <ol style="list-style-type: none"> e. 36 tyg. (brak wiremii w 8. i 24.tyg) f. 24 tyg (wiremii w 8. lub 24. tyg.) 	RESPOND-2
PR4/PRB44	48 tyg.	44 tyg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV (4 tyg.) 2. PegIFNa + RBV + BOC (44 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.) 	P05685 RESPOND-2

Tabela 6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Liczebność próby	Rodzaj interferonu	Okres leczenia [tyg.]	Okres follow-up [tyg.]	Podwójne zaślepienie	Analiza danych	Jadad
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami							
P05685 ^a	201	PegIFNa2b	48	24	TAK	mITT	-
RESPOND-2	403	PegIFNa2b	36-48	24-36	TAK	mITT	4/5
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C							
SPRINT-1 ^a	520	PegIFNa2b	28-48	24	NIE	mITT	3/5
SPRINT-2	1097	PegIFNa2b	28-48	24-44	TAK	mITT	4/5

a) Populacja mITT.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Analiza skuteczności

6.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad schematem PR48 w odniesieniu do wystąpienia głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, jakim jest SVR (Tabela 7).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej uprzednio interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a prawdopodobieństwem uzyskania SVR, które wynosiło około 55% (od 54% do 56%) w grupach leczonych przez okres od 24 do 28 tygodni oraz około 70% (od 67% do 75%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44-48 tygodni. SVR powyżej 60% uzyskano również w przypadku schematu zakładającego obowiązkowe stosowanie BOC przez 24 tygodnie oraz opcjonalną (uzależnioną od wiremii w 8. tygodniu) kontynuację terapii podstawowej przez kolejne 20 tygodni. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać SVR u 59% do 66% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu (Tabela 7).

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	58/103 (56)	39/104 (38)	1,50 [1,11; 2,03]	6 [4; 19]	W	[38]
PRB28	58/107 (54)	39/104 (38)	1,45 [1,07; 1,96]	6 [4; 29]	W	[38]
PR4/PRB24 + PR20	233/368 (63)	137/363 (38)	1,68 [1,44; 1,96]	4 [4; 6]	W	[41]
PR4/PRB44	77/103(75)	39/104 (38)	1,99 [1,52; 2,62]	3 [3; 5]	W	[38]
	242/366 (66)	137/363 (38)	1,75 [1,51; 2,04]	4 [3; 5]		[41]
PRB48	69/103 (67)	39/104 (38)	1,79 [1,35; 2,37]	4 [3; 7]	W	[38]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32 + PR12	95/162 (59)	17/80 (21)	2,76 [1,78; 4,29]	3 [3, 4]	W	[44]

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
PR4/PRB44	107/161 (66)	17/80 (21)	3,13 [2,02; 4,84]	3 [2; 3]	W	[44]
	86/134 (64)	14/67(21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 4]		[36]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 2,26 [1,70; 3,00]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami. Wydaje się natomiast, że różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność (Tabela 8).

W populacji nieleczonej uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 2-krotnego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania SVR (RB = 1,81 [1,58; 2,06]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten był ponad 3-krotny (RB = 3,10 [2,24; 4,29]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,003) i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z SVR) w podgrupie nieleczonej uprzednio interferonami niż w podgrupie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (38% vs 21%). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była zbliżona w obu subpopulacjach (68% vs 65%) (Tabela 8).

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFNa, o czym świadczy wartość p = 0,177, uzyskana w teście statystycznym dla interakcji między podgrupami. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie kontrolnej stosującej PegIFNa2b był wyższy niż w grupie kontrolnej stosującej PegIFNa2a, ale wynika to z faktu, że w podgrupie PegIFNa2b większość stanowili pacjenci nieleczeni interferonami, podczas gdy podgrupa PegIFNa2a złożona była wyłącznie z pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 8).

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników dla porównania wszystkich schematów zawierających boceprewir z terapią podstawową oceniono jako wysoką wg skali GRADE (Tabela 7).

Wykres 1.
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

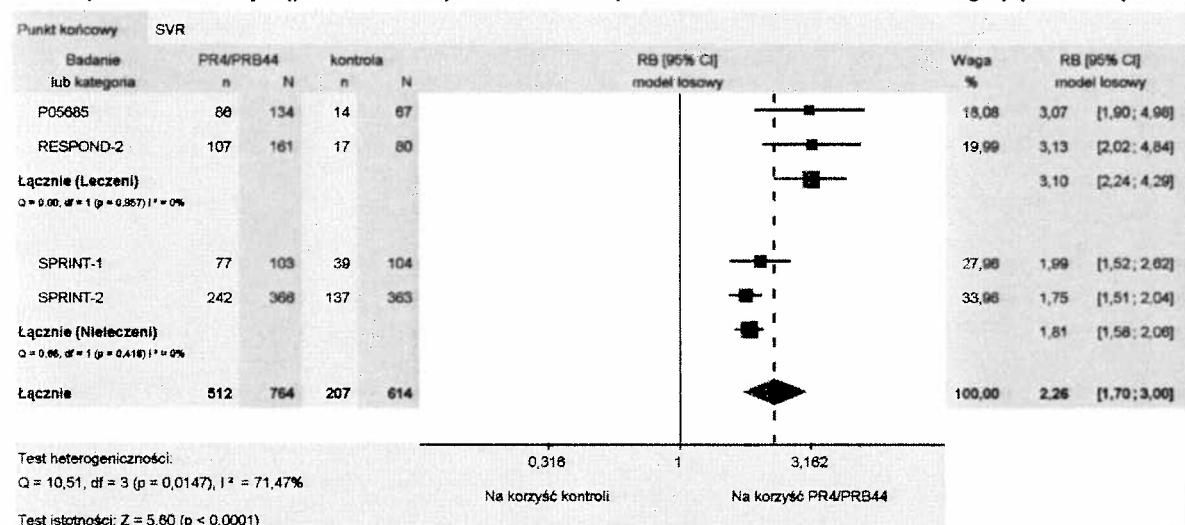


Tabela 8.
Wyniki analizy w warstwach dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną odnośnie SVR

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{72tyg} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejšie leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	2	319/469 (68)	176/467 (38)	1,81 [1,58; 2,06]	4 [3; 5]	I ² = 0% ^b	0,003
TAK	2	193/295 (65)	31/147 (21)	3,10 [2,24; 4,29]	3 [2; 3]	I ² = 0% ^b	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFNa2b	3	426/630 (68)	193/547 (35)	2,09 [1,58; 2,76]	3 [3; 4]	I ² = 69% ^c	0,177
PegIFNa2a	1	86/134 (64)	14/67 (21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 4]	–	

a) Test heterogeniczności. b) Wartość p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności. c) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

6.1.2. Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)

Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad schematem PR48 w odniesieniu do wystąpienia EOT (Tabela 9).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej wykazały, iż prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupach otrzymujących boceprewir wahało się w granicach od 71% do 79%. Porównywalne efekty terapeutyczne uzyskano również w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami, w której dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać EOT u 70% do 77% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu (Tabela 9).

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	79/103 (77)	53/104 (51)	1,51 [1,21, 1,87]	4 [3, 8]	W	[38]
PRB28	84/107 (79)	53/104 (51)	1,54 [1,24, 1,91]	4 [3, 7]	W	[38]
PR4/PRB24 + PR20	261/368 (71)	191/363 (53)	1,35 [1,20; 1,52]	6 [4; 9]	W	[41]
PR4/PRB44	81/103 (79)	53/104 (51)	1,54 [1,25, 1,91]	4 [3; 7]	W	[38]
	277/366 (76)	191/363 (53)	1,44 [1,28; 1,61]	5 [4; 7]		[41]
PRB48	76/103 (74)	53/104 (51)	1,45 [1,16, 1,81]	5 [3, 10]	W	[38]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32 + PR12	114/162 (70)	25/80 (31)	2,25 [1,60; 3,16]	3 [2; 4]	W	[44]
PR4/PRB44	99/134 (74)	28/67 (42)	1,77 [1,31; 2,39]	4 [3; 6]	W	[36]
	124/161 (77)	25/80 (31)	2,46 [1,76; 3,45]	3 [2; 3]		[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 1,69 [1,38; 2,09]). Stwierdzono znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami. Różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego najprawdopodobniej w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność (Wykres 2).

W populacji nieleczonyj uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 50-procentowego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania EOT (RB = 1,46 [1,32; 1,61]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten przekraczał 100% (RB = 2,07 [1,49; 2,87]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,047) i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z EOT) u pacjentów nieleczonych uprzednio interferonami niż u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (52% vs 36%). Jednocześnie bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była niemal identyczna w obu subpopulacjach i wynosiła około 76% (Tabela 10).

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFN α , o czym świadczy wartość $p = 0,821$, uzyskana w teście dla interakcji między podgrupami (Wykres 2; Tabela 10).

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników dla porównania wszystkich schematów zawierających boceprewir z terapią podstawową oceniono jako wysoką wg skali GRADE (Tabela 9).

Wykres 2.
Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolą

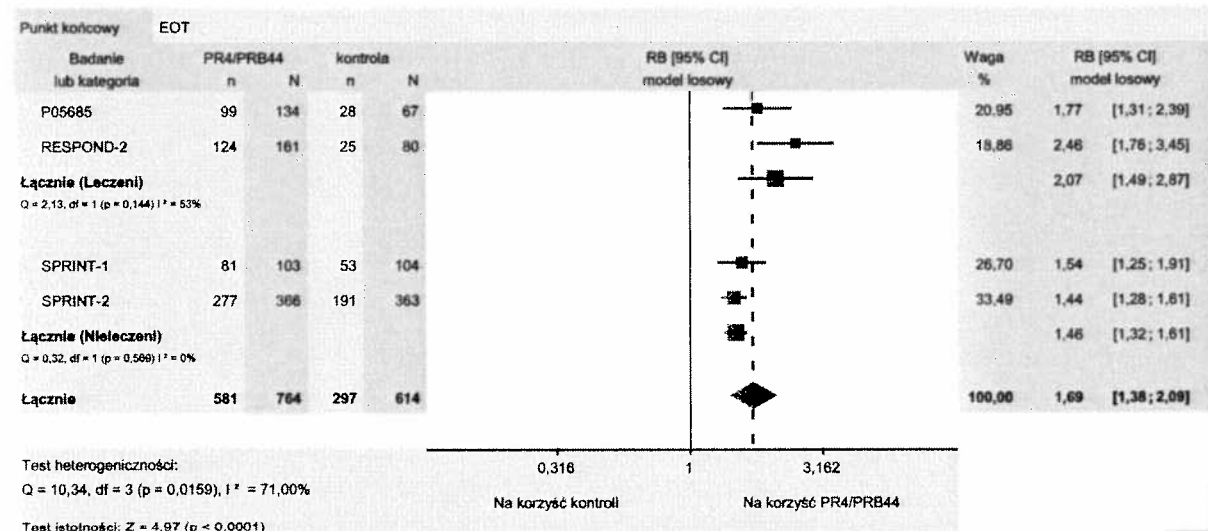


Tabela 10.
Wyniki analizy w warstwach dla EOT w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{72 tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	2	358/469 (76)	244/467 (52)	1,46 [1,32; 1,61]	5 [4; 6]	I ² = 0% ^D	0,047
TAK	2	223/295 (76)	53/147 (36)	2,07 [1,49; 2,87]	3 [2; 4]	I ² = 53% ^D	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFN α 2b	3	482/630 (77)	269/547 (49)	1,69 [1,30; 2,20]	4 [3; 6]	I ² = 79% ^C	0,821
PegIFN α 2a	1	99/134 (74)	28/67 (42)	1,77 [1,31; 2,39]	4 [3; 6]	ND	

a) Test heterogeniczności. b) $p > 0,1$ w teście Cochrane Q dla heterogeniczności. c) Wartość $p < 0,1$ w teście Cochrane Q dla heterogeniczności.

6.1.3. Nawrót choroby

Kumulacja jakościowa

Większość schematów zawierających boceprewir przyczyniała się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z terapią podstawową (Tabela 11).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej uprzednio interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Ryzyko to wynosiło około 30% (od 24% do 30%) w grupach leczonych przez okres 24-28 tygodni oraz niespełna 10% (od 3% do 9%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44-48 tygodni, jak również dla schematu zakładającego obowiązkowe stosowanie boceprewiru przez 24 tygodnie z opcjonalną (w przypadku stwierdzenia wirerii w 8. tygodniu) kontynuacją terapii podstawowej przez dalsze 20 tygodni (Tabela 11). W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami nawrót choroby występował u 12% do 15% pacjentów, w zależności od rodzaju schematu (Tabela 11).

Tabela 11.
Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	18/75 (24)	12/50 (24)	1,00 [0,53; 1,89]	NS	Ś	[38]
PRB28	24/80 (30)	12/50 (24)	1,25 [0,69; 2,27]	NS	Ś	[38]
PR4/PRB24 + PR20	24/257 (9)	39/176 (22)	0,42 [0,26; 0,67]	8 [6; 18]	W	[41]
PR4/PRB44	2/67 (3)	12/50 (24)	0,12 [0,03; 0,53]	5 [3; 12]	W	[38]
	24/265 (9)	39/176 (22)	0,41 [0,26; 0,65]	8 [5; 17]		[41]
PRB48	5/71 (7)	12/50 (24)	0,29 [0,11; 0,78]	6 [4; 27]	W	[38]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32 + PR12	17/111 (15)	8/25 (32)	0,48 [0,23; 0,98]	NS	W	[44]
PR4/PRB44	11/95 (12)	7/21 (33)	0,35 [0,15; 0,79]	5 [3; 170]	W	[36]
	14/121 (12)	8/25 (32)	0,36 [0,17; 0,77]	5 [3; 79]		[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 4 badań wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,35 [0,24; 0,49]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 3).

Analiza w podgrupach wykazała, że uzyskane różnice pomiędzy grupami są stabilne, niezależnie od rodzaju interferonu stosowanego w ramach terapii podstawowej (p dla interakcji 1,000), jak również od wcześniejszego niepowodzenia leczenia interferonami (p dla interakcji 0,938). We wszystkich podgrupach dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niemal 3-krotnej redukcji ryzyka nawrotu choroby (Tabela 12).

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią lub wysoką. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) dla schematów PR4/PRB24 oraz PRB28 była niska precyzja wyników (Tabela 11).

Wykres 3.

Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

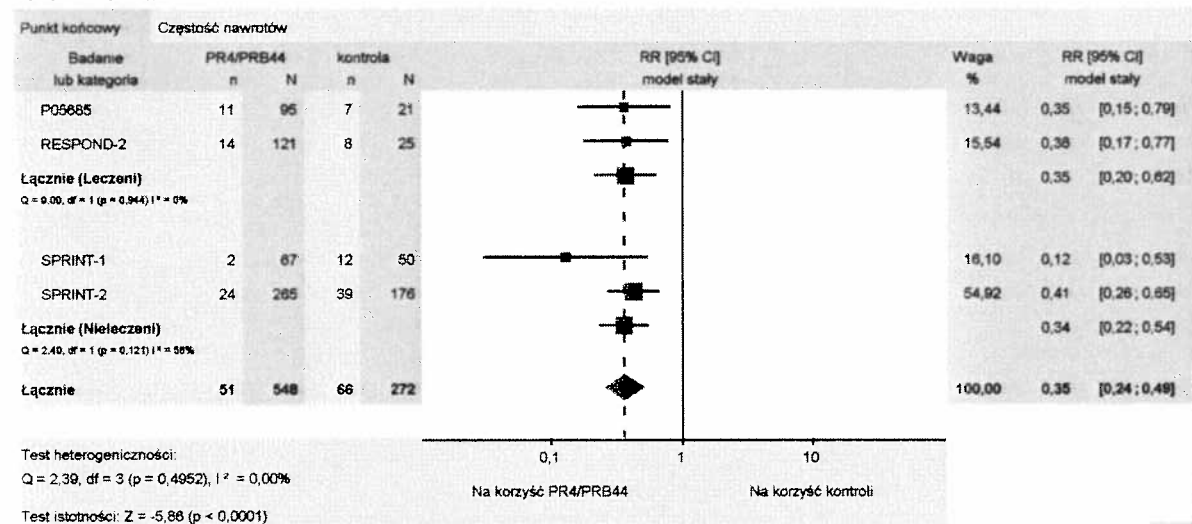


Tabela 12.

Wyniki analizy w warstwach dla nawrotu choroby w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{72 tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	2	26/332 (8)	51/226 (23)	0,34 [0,22; 0,54]	7 [5; 12]	I ² = 58% ^d	0,938
TAK	2	25/216 (12)	15/46 (33)	0,35 [0,20; 0,62]	5 [3; 15]	I ² = 0% ^d	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFNa2b	3	40/453 (9)	59/251 (24)	0,35 [0,24; 0,51]	7 [5; 11]	I ² = 16% ^d	1,000
PegIFNa2a	1	11/95 (12)	7/21 (33)	0,35 [0,15; 0,79]	5 [3; 170]	ND	

a) Test heterogeniczności. b) p > 0,1 w teście Cochrane Q dla heterogeniczności. c) Wartość p < 0,1 w teście Cochrane Q dla heterogeniczności.

6.1.4. Przełom wirusologiczny

Kumulacja jakościowa

Dane dotyczące przełomu wirusologicznego raportowano w 2 badaniach z randomizacją, przy czym w obu pracach przyjęto odmienną definicję punktu końcowego. W jednej z prac (SPRINT-1) przełom wirusologiczny zdefiniowano jako trwały wzrost HCV RNA ponad wartość minimalną (nadir) o co najmniej 2 log₁₀ oraz powyżej wartości bezwzględnej 50 000 IU/ml. W drugiej z prac (RESPOND-2) przełom wirusologiczny (wzrost HCV RNA o ponad 1000 IU/ml po wcześniejszym zaniku wirerii) raportowano łącznie z niekompletną odpowiedzią wirusologiczną (wzrost wirerii o > 1 log₁₀ IU ponad nadir przy bezwzględnym poziomie HCV RNA > 1000 IU).

W subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego wahało się od 4% do 12% i było najwyższe dla schematu PRB48, zakładającego najdłuższe, 48-tygodniowe podawanie boceprewiru. Istotny statystycznie wzrost ryzyka wirusologicznego w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono dla schematu PRB48 (RR = 25,24 [1,51; 420,78]). W przypadku dwóch innych schematów, zakładających podawanie boceprewiru przez okres 28 tygodni (PRB28) lub 44 tygodnie (PR4/PRB44), uzyskano niejednoznaczne wyniki – nieistotne dla parametrów względnych oraz istotne statystycznie w przypadku parametrów bezwzględnych. W przypadku schematu zakładającego najkrótszy okres podawania boceprewiru (PR4/PRB24) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem terapii podstawowej (Tabela 13).

W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami przełom wirusologiczny występował u 4% do 6% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu. W żadnym z dwóch ocenianych schematów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie parametrów względnych, natomiast w przypadku parametrów bezwzględnych obserwowano przewagę terapii podstawowej nad schematem PR4/PRB32+PR12 (NNH = 23 [11; 5092]). Należy jednak podkreślić, iż w związku z niewielką liczbą zaobserwowanych zdarzeń uzyskane wyniki cechowały się niską precyzją, co obniża ich wiarygodność (Tabela 13).

Tabela 13.
Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	4/103 (4)	0/104 (0)	9,09 [0,50; 166,66]	NS	Ś	[38]
PRB28	7/107 (6)	0/104 (0)	14,58 [0,84; 252,13]	15 [8; 63]	Ś	[38]
PR4/PRB44	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	20 [10; 280]	Ś	[38]
PRB48	12/103 (12)	0/104 (0)	25,24 [1,51; 420,78]	8 [5; 19]	W	[38]

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH _{572 tyg} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32 + PR12	9/162 (6)	1/80 (1)	4,44 [0,57; 34,47]	23 [11; 5092]	Ś	[44]
PR4/PRB44	7/161 (4)	1/80 (1)	3,48 [0,44; 27,79]	NS	S	[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 2 badań wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 5,55 [1,09; 28,36]; NNH = 25 [14; 105]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 4). Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami była nieistotna statystycznie, o czym świadczy wartość p dla interakcji wynosząca 0,522 (Tabela 14).

Wykres 4.

Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

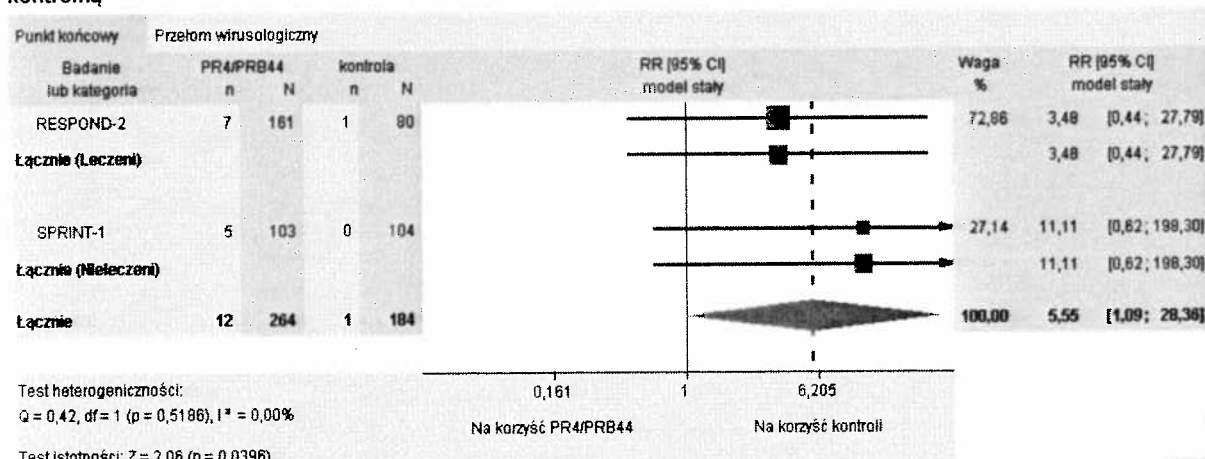


Tabela 14.

Wyniki analizy w warstwach dla przełomu wirusologicznego w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH _{72tyg} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	1	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	NS	ND	0,522
TAK	1	7/161 (4)	1/80 (1)	3,48 [0,44; 27,79]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności.

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią lub wysoką wg skali GRADE. Przyczyną obniżenia oceny o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyników (Tabela 13).

6.2. Analiza skuteczności boceprewiru w populacji zdefiniowanej w projekcie programu lekowego

6.2.1. Kryteria włączenia do programu lekowego

Zgodnie z projektem programu lekowego do leczenia przeciwwirusowego kwalifikowani mieliby być pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C spełniający następujące kryteria ogólne:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- obecność zmian zapalnych i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.¹

Dodatkowo, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. U tych osób nie musi być spełnione kryterium główne włączenia do programu lekowego dotyczące zmian zapalnych i włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby.

Kryteria kwalifikacji do terapii boceprewirem są bardziej restrykcyjne. Zakładają one możliwość stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów powyżej 18 roku życia z genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, którzy dodatkowo spełniają następujące warunki:

- pacjenci dotychczas nie leczeni przeciw WZW-C z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 T/T,
- pacjenci uprzednio leczeni przeciw WZW-C:
 - leczeni nieskutecznie PegIFN α i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej,
 - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN α z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie),
 - z nawrotem zakażenia po terapii PegIFN α z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu),

¹ U pacjentów z genotypem 1 i 4 można odstąpić od biopsji w przypadku marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym (hipersplenizm, zylaki przełyku) i naczyńniakowatości wątroby.

- z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFN α z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

6.2.2. Dostępność dowodów naukowych

Na podstawie dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewru w populacjach identycznych ze zdefiniowanymi w projekcie opisanego powyżej programu lekowego (Rozdz. 6.2.1). Można jednak zaprezentować wyniki analizy w subpopulacjach, których definicja jest zbliżona do definicji opisanej w projekcie programu lekowego.

6.2.2.1. Pacjenci nieleczeni

Stopień zwłóknienia wątroby

W żadnym z badań włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera w celu oceny stopnia zwłóknienia wątroby. W badaniu III fazy SPRINT-2 zastosowano w tym celu skalę METAVIR, której wyniki w sposób ścisły korelują z uzyskiwanymi w skali Scheuera, w taki sposób, iż u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne. [46]

W badaniu SPRINT-2 wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) przedstawiono dla podgrup obejmujących pacjentów ze zwłóknieniem 0-2 oraz 3-4 w skali METAVIR. Przyjęty podział na podgrupy jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny z kryteriami kwalifikacji do terapii boceprewirem. W projekcie programu lekowego zakłada się, że boceprewirem mogą być leczeni pacjenci ze zwłóknieniem w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera.

Polimorfizm IL 28-B rs12979860

Próbki do analizy polimorfizmu rs12979860 IL-28B zebrane zostały w jednym badaniu włączonym do analizy od pacjentów dotychczas nieleczonych (SPRINT-2), którzy wyrazili zgodę na badanie markerów farmakogenomicznych: 653 (62%) pacjentów z badania SPRINT-2. W badaniu tym ocena farmakogenomiczna nie stanowiła kryterium włączenia pacjentów, przez co zachodzi uzasadnione ryzyko zaburzenia procesu randomizacji w przypadku analizy jej wyników.

6.2.2.2. Pacjenci wcześniej leczeni

Stopień zwłóknienia wątroby

Podobnie jak w przypadku dowodów naukowych dotyczących pacjentów nieleczonych w żadnym z badań dla terapii II-liniowej (po niepowodzeniu INF) włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera. W badaniu III fazy RESPOND-2 zastosowano natomiast skalę METAVIR, której wyniki są

wysoce zbieżne z uzyskiwanymi w ocenie Scheuera. [46] W badaniu RESPOND-2 wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) przedstawiono dla podgrup obejmujących pacjentów ze zwłóknieniem 0-2 oraz 3-4 w skali METAVIR. Przyjęty podział na podgrupy jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny z kryteriami kwalifikacji do terapii boceprewirem. W projekcie programu lekowego zakłada się, że boceprewirem mogą być leczeni pacjenci ze zwłóknieniem w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera.

Rodzaj odpowiedzi w leczeniu I linii

Dostępne dane z dwóch badań randomizowanych (RESPOND-2 oraz P05685) oceniających pacjentów po wcześniejszych terapiach pozwalają na ocenę skuteczności boceprewiru w dwóch spośród czterech subpopulacji zdefiniowanych w ramach projektu programu lekowego:

- o z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne tj. 100-krotnie, ale przez cały czas było wykrywalne),
- o z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu).

Dowody wskazujące na skuteczność boceprewiru o osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirerii HCV RNA o mniej niż 2 \log_{10} po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE [47], którego wyniki przedstawiono w aneksie (Rozdz. 14.9).

6.2.3. Pacjenci nieleczeni

6.2.3.1. Analiza ze względu na polimorfizm IL 28-B rs12979860

Szczegółowa analiza prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w podgrupach pacjentów w zależności od genotypu IL 28-B rs12979860 wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści (Tabela 15).

Tabela 15
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	PR48				
Genotyp TT						
PR4/PRB24+PR20	23/42 (55)	10/37 (27)	2,03 [1,12; 3,68]	4 [3; 15]	Ś	[48]
PR4/PRB44	26/44 (59)	10/37 (27)	2,19 [1,22; 3,92]	4 [2; 9]	Ś	[48]
Genotyp CT						
PR4/PRB24+PR20	67/103 (65)	33/116 (28)	2,29 [1,66; 3,15]	4 [3; 5]	Ś	[48]
PR4/PRB44	82/115 (71)	33/116 (28)	2,51 [1,84; 3,42]	3 [2; 4]	Ś	[48]
Genotyp CC						
PR4/PRB24+PR20	63/77 (82)	50/64 (78)	1,05 [0,89; 1,24]	-	Ś	[48]
PR4/PRB44	44/55 (80)	50/64 (78)	1,02 [0,85; 1,23]	-	Ś	[48]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni.

6.2.3.2. Analiza ze względu na stopień zwłóknienia

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2. U pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi, przy czym może to wynikać ze stosunkowo małej liczebności podgrupy pacjentów w tym stadium zaawansowania (Tabela 16).

Opisane powyżej wyniki są zbieżne z analizą stratyfikacyjną uzyskaną w pełnej populacji badania SPRINT-2, obejmującej również pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na badanie farmakogenomiczne. Boceprewir zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania SVR jedynie u osób ze zwłóknieniem w stopniu 1-2 w skali METAVIR (67% zarówno w przypadku schematu PR4/PRB24+PR20 oraz PR4/PRB44 i 38% w przypadku PR48; p dla porównania obu schematów leczenia trójlekowego z PR48 <0,001). [40]

Tabela 16
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	PR48				
F0/1/2						
PR4/PRB24+PR20	140/192 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	Ś	[48]
PR4/PRB44	139/191 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	Ś	[48]
F3/4						
PR4/PRB24+PR20	7/19 (37)	7/15 (47)	0,79 [0,35; 1,76]	-	N	[48]
PR4/PRB44	11/20 (55)	7/15 (47)	1,18 [0,60; 2,30]	-	N	[48]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

6.2.3.3. Analiza ze względu na polimorfizm IL 28-B oraz stopień zwłóknienia

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR oraz ze względu na genotyp IL 28-B rs12979860 przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wskazuje na brak możliwości wiarygodnego wnioskowania ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. Szczególnie dużym ryzykiem (ze względu na małą liczebność próby) obarczone jest wnioskowanie odnośnie populacji pacjentów z genotypem TT w zaawansowanych stadiach zwłóknienia (stopień 3/4 w skali METAVIR).

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR w zależności od genotypu rs12979860 oraz stopnia zwłóknienia (Tabela 17).

Tabela 17
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR oraz o różnych genotypach IL28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)		Ref.
	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4	
Genotyp CC			Genotyp CT		Genotyp TT		
PR48	43/56 (77)	5/6 (83)	31/103 (30)	1/8 (12)	8/35 (23)	1/1 (100)	[48]
PR4/PRB24+PR20	61/71 (86)	1/4 (25)	59/89 (66)	5/10 (50)	20/32 (62)	1/5 (20)	[48]
PR4/PRB44	38/49 (78)	5/5 (100)	79/104 (76)	2/9 (22)	22/38 (58)	4/6 (67)	[48]

6.2.4. Pacjenci wcześniej leżeni

Dostępne dowody naukowe dotyczące osób wcześniej leczonych przeciw WZW-C zostały przedstawione dla dwóch podgrup pacjentów zdefiniowanych w ramach projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-1- B 18.2):

- z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną – stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne (ang. *prior nonresponse*)
- z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA - HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu (ang. *prior relapse*).

6.2.4.1. Analiza ze względu na odpowiedź na wcześniejsze leczenie

Analiza w warstwach ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR zarówno u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, jak również u osób z nawrotem choroby. Analogiczne rezultaty uzyskano w analizie stratyfikacyjnej na podstawie badania P05689 (Tabela 18).

Tabela 18
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz z nawrotem zakażenia po terapii PR

Badanie	Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg} [95% CI]	GR ^a	Ref.
		BOC	PR48				
Częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie PR							
RESPOND-2	PR4/PRB32+ PR12	23/57 (40)	2/29 (7)	5,85 [1,48; 23,12]	3 [3; 6]	Ś	[44]
RESPOND-2	PR4/PRB44	30/58 (52)	2/29 (7)	7,50 [1,92; 29,23]	3 [2; 4]	Ś	[44]
P05685		17/36 (47)	1/20 (5)	9,44 [1,36; 65,81]	3 [2; 5]	Ś	[45]
Nawrót choroby po terapii PR							
RESPOND-2	PR4/PRB32+ PR12	72/105 (69)	15/51 (29)	2,33 [1,49; 3,64]	3 [2; 5]	Ś	[44]
RESPOND-2	PR4/PRB44	77/103 (75)	15/51 (29)	2,54 [1,64; 3,95]	3 [2; 4]	Ś	[44]
P05685		69/98 (70)	13/47 (28)	2,55 [1,58; 4,11]	3 [2; 4]	Ś	[45]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni.

6.2.4.2. Analiza ze względu na zwłóknienie

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2.

Analogiczne rezultaty uzyskano u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]). W przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR w grupie boceprewiru było numerycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, jednak różnica nie uzyskała poziomu istotności statystycznej (Tabela 19).

Tabela 19

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	PR48				
F0/1/2						
PR4/PRB32+PR12	77/117 (66)	14/61(23)	2,87 [1,78; 4,62]	3 [2; 4]	Ś	[44]
PR4/PRB44	81/119 (68)	14/61(23)	2,97 [1,84; 4,77]	3 [2; 4]	Ś	[44]
F3/4						
PR4/PRB32+PR12	14/32 (44)	2/15 (13)	3,28 [0,85; 12,64]	-	N	[44]
PR4/PRB44	21/31 (68)	2/15 (13)	5,08 [1,37; 18,88]	2 [2; 4]	Ś	[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

6.3. Analiza bezpieczeństwa

6.3.1. Działania niepożądane ogółem

Kumulacja jakościowa

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (Tabela 20).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%). Uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami (Tabela 20).

Tabela 20.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nie leczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24+PR20	365/368 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,99; 1,03]	NS	W	[41]
PR4/PRB44	364/366 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,998; 1,03]	NS	W	[41]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32+PR12	160/162 (99)	77/80 (96)	1,03 [0,98; 1,08]	NS	W	[44]
PR4/PRB44	134/134 (100)	67/67 (100)	1,00 [0,98; 1,03]	NS	W	[36]
	161/161 (100)	77/80 (96)	1,04 [0,99; 1,09]	NS	W	[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 3 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,02 [1,003; 1,03]), przy czym różnica pomiędzy grupami jest niewielka i może być klinicznie nieistotna o czym świadczą również wysokie wartości parametru bezwzględnego (NNH_{72 tyg.} = 61 [33; 481]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 5).

Analiza w warstwach nie wykazała zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami a rodzajem stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,272), jak również wcześniejszym stosowaniem terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,581).

Wykres 5.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

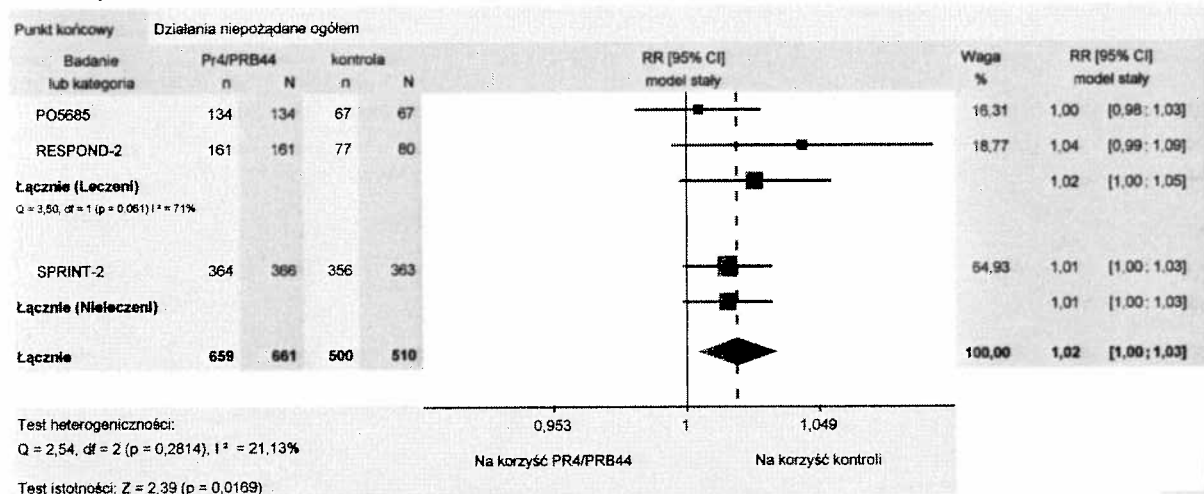


Tabela 21.
Wyniki analizy w warstwach dla działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla inter.
		BOC	kontrola				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	1	364/366 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,998; 1,03]	NS	ND	0,581
TAK	2	295/295 (100)	144/147 (98)	1,02 [0,996; 1,05]	NS	I ² = 71% ^c	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFNα2b	2	525/527 (100)	433/443 (98)	1,02 [1,004; 1,04]	52 [28; 328]	I ² = 23% ^d	0,272
PegIFNα2a	1	134/134 (100)	67/67 (100)	1,00 [0,98; 1,03]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności. b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności. c) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

6.3.2. Ciężkie działania niepożądane

Kumulacja jakościowa

W jednym z badań dla schematu PR4/PRB44 stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie leczonej boceprewirem. W pozostałych przypadkach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi.

W populacji nieleczonej uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po

wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% dla terapii podstawowej (Tabela 22).

Tabela 22.
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	G ^a
		BOC	kontrola			
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24+PR20	1	42/368 (12)	31/363 (9)	1,34 [0,86; 2,08]	NS	Ś
PR4/PRB44	1	45/366 (12)	31/363 (9)	1,44 [0,93; 2,22]	NS	Ś
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32+PR12	1	16/162 (10)	4/80 (5)	1,98 [0,68; 5,72]	NS	Ś
PR4/PRB44	1	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,56; 2,93]	NS	Ś
	1	23/161 (14)	4/80 (5)	2,86 [1,02; 7,98]	10 [6; 48]	

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 3 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,57 [1,10; 2,25]; NNH_{72 tyg.} = 21 [12; 85]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 6).

Uzyskane wyniki były spójne pomiędzy podgrupami. Nie zależały ani od rodzaju stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,596), ani od wcześniejszego stosowania terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,516) (Tabela 23).

Wykres 6.
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

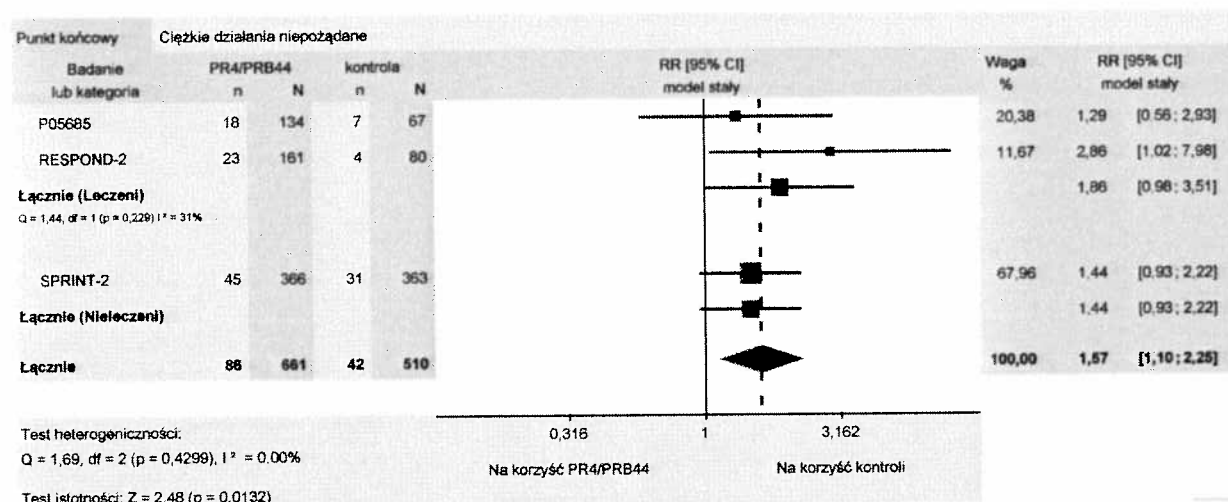


Tabela 23.
Wyniki analizy w warstwach dla ciężkich działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
NIE	1	45/366 (12)	31/363 (9)	1,44 [0,93; 2,22]	NS	ND	0,514
TAK	2	41/295 (14)	11/147 (7)	1,86 [0,98; 3,51]	NS	I ² = 31% ^D	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFNa2b	2	68/527 (13)	35/443 (8)	1,65 [1,11; 2,45]	19 [11; 82]	I ² = 32% ^D	0,596
PegIFNa2a	1	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,56; 2,93]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności. b) p > 0,1 w teście Cochrane Q dla heterogeniczności.

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią lub wysoką wg skali GRADE. Przyczyną obniżenia oceny wiarygodności o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyniku (Tabela 22).

6.3.3. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Kumulacja jakościowa

W subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami jedynie schemat PRB48, zakładający najdłuższe, 48-tygodniowe podawanie boceprewiru, przyczyniał się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka

przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, podczas gdy w przypadku pozostałych schematów, zawierających boceprewir, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem terapii podstawowej.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu działań niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była istotna statystycznie, natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik jest niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]).

Tabela 24.

Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczone interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	15/103 (15)	8/104 (8)	1,89 [0,84; 4,27]	NS	Ś	[38]
PRB28	12/107 (11)	8/104 (8)	1,46 [0,62; 3,42]	NS	Ś	[38]
PR4/PRB24+PR20	45/368 (12)	57/363 (16)	0,78 [0,54; 1,12]	NS	Ś	[41]
PR4/PRB44	9/103 (9)	8/104 (8)	1,14 [0,46; 2,83]	NS	Ś	[38]
	60/366 (16)	57/363 (16)	1,04 [0,75; 1,46]	NS		[41]
PRB48	20/103 (19)	8/104 (8)	2,52 [1,16; 5,47]	8 [4; 39]	W	[38]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32+PR12	13/162 (8)	2/80 (3)	3,21 [0,74; 13,88]	18 [9; 830]	Ś	[44]
PR4/PRB44	23/134 (17)	3/67 (4)	3,83 [1,19; 12,31]	7 [4; 21]	W	[36]
	20/161 (12)	2/80 (3)	4,97 [1,19; 20,73]	10 [6; 26]		[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Skumulowane wyniki 4 badań dla schematu PR4/PRB44 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,80 [0,85; 3,81]; Wykres 7), jednakże stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,004), podczas gdy rodzaj

interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego wydaje się mieć mniejszy wpływ na obserwowaną różnorodność (wartość p dla interakcji 0,151; Tabela 25).

W subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane było z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, podczas gdy wśród pacjentów nieleczonych dotychczas interferonami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy boceprewirem a grupą kontrolną. Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,004) i wynikała z faktu, że odsetek pacjentów przerywających terapię podstawową z powodu działań niepożądanych w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii był niższy niż w subpopulacji dotychczas leczonej z powodu WZW-C (3% vs 14%; Tabela 25).

W analizie w warstwach nie wykazano, aby rodzaj stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej wpływał na różnice pomiędzy interwencjami pod względem ryzyka występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Stwierdzona heterogeniczność w metaanalizie obejmującej 3 badania dla PegIFN α 2b + RBV wynika z różnic pomiędzy populacjami włączonych badań odnośnie wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, gdyż w dwóch badaniach uczestniczyli pacjenci nieleczeni interferonami, natomiast w jednym chorzy po niepowodzeniu tej terapii (Tabela 25).

Wykres 7.
Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

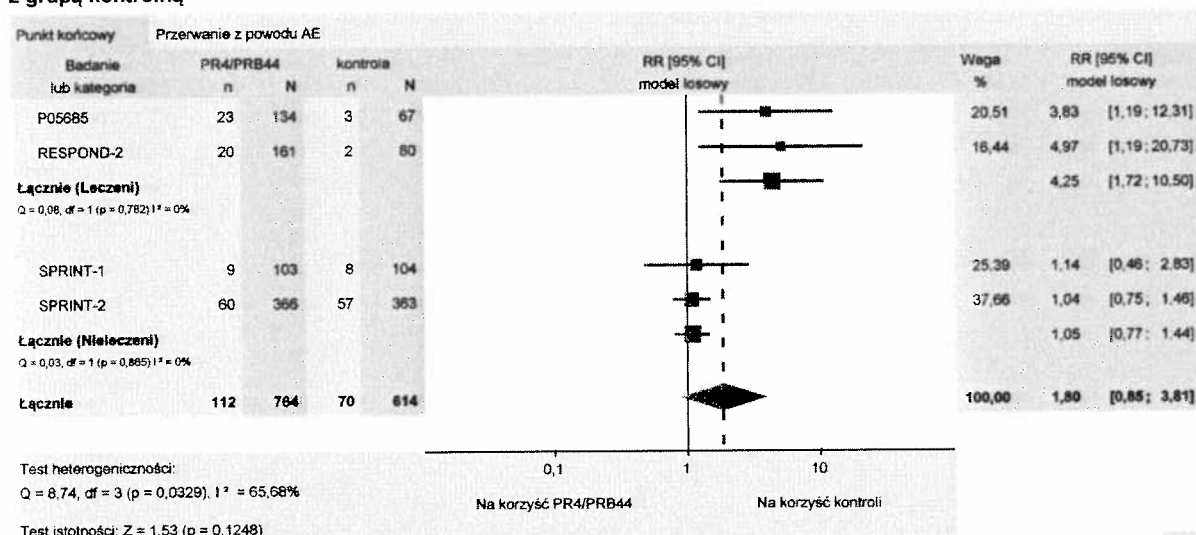


Tabela 25. Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C							
NIE	2	69/469 (15)	65/467 (14)	1,05 [0,77; 1,44]	NS	I ² = 0% ^b	0,004
TAK	2	43/295 (15)	5/147 (3)	4,25 [1,72; 10,50]	9 [6; 16]	I ² = 0% ^b	
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C							
PegIFNα2b	3	89/630 (14)	67/547 (12)	1,41 [0,69; 2,87]	NS	I ² = 56% ^b	0,151
PegIFNα2a	1	23/134 (17)	3/67 (4)	3,83 [1,19; 12,31]	7 [4; 21]	ND	

a) Test heterogeniczności. b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią do wysokiej wg skali GRADE. Przyczyną obniżenia oceny o 1 stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyniku (Wykres 7, Tabela 24, Tabela 25).

6.3.4. Modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych

Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki terapii z powodu wystąpienia AE był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej (Tabela 26).

W subpopulacji obejmującej chorych dotychczas nieleczonych interferonami modyfikacja dawki leku z powodu działań niepożądanych konieczna była u 35% do 64% osób stosujących schemat z boceprewirem oraz u mniej niż 30% chorych (od 26% do 29%) otrzymujących terapię podstawową.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób, którym zmodyfikowano dawkę leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, był najniższy dla schematu PR4/PRB32+PR12 i wynosił 29%, podczas gdy w przypadku schematu zakładającego dłuższe podawanie boceprewiru odsetek ten, w zależności od badania, wahał się od 33% do 43%. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy zawierające boceprewir związane były z istotnie statystycznie częstszą koniecznością zmiany dawki z powodu działań niepożądanych.

Tabela 26.
Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24	57/103 (55)	30/104 (29)	1,92 [1,35; 2,72]	3 [2; 7]	W	[38]
PRB28	56/107 (52)	30/104 (29)	1,81 [1,28; 2,58]	4 [2; 9]	W	[38]
PR4/PRB24+PR20	146/368 (40)	94/363 (26)	1,53 [1,24; 1,90]	7 [4; 14]	W	[41]
PR4/PRB44	66/103 (64)	30/104 (29)	2,22 [1,59; 3,10]	3 [3; 5]	W	[38]
	129/366 (35)	94/363 (26)	1,36 [1,09; 1,70]	11 [7; 38]		[41]
PRB48	58/103 (56)	30/104 (29)	1,95 [1,38; 2,76]	3 [2; 6]	W	[38]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32+PR12	47/162 (29)	11/80 (14)	2,11 [1,16; 3,84]	6 [3; 20]	W	[44]
PR4/PRB44	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]	5 [3; 13]	W	[36]
	53/161 (33)	11/80 (14)	2,39 [1,33; 4,33]	6 [4; 12]		[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Kumulacja ilościowa 4 badań dla porównania schematu PR4/PRB44 z kontrolą wskazała, że boceprewir dodany do podstawowej terapii zwiększał ryzyko modyfikacji dawki z powodu AE (RR = 1,84 [1,36; 2,50]; Wykres 8). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność badań, której przyczyn nie udało się wyjaśnić. Stratyfikacje wyników ze względu na wcześniejsze leczenie lub jego brak oraz ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFNα2b lub PegIFNα2a) nie doprowadziły do znaczącej redukcji heterogeniczności (Tabela 27).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniło się do ponad 2-krotnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji podawanej dawki leków (RR = 2,11 [1,45; 3,07]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań. W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych interferonami uzyskano niejednoznaczne wyniki. Dla parametrów względnych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej wiązało się z ponad 70%-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia ocenianego zdarzenia (RR = 1,71 [1,06; 2,76]), natomiast dla parametrów bezwzględnych uzyskany rezultat był nieistotny statystycznie. Stwierdzono wysoki poziom heterogeniczności badań, którego nie udało się wytłumaczyć. Analiza w warstwach ze względu na rodzaj stosowanego interferonu wykazała, iż boceprewir zwiększał ryzyko działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki zarówno

w połączeniu z PegIFN α 2a, jak też z PegIFN α 2b, przy czym w tym drugim przypadku również zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność wyników (Tabela 27).

Wykres 8.
Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

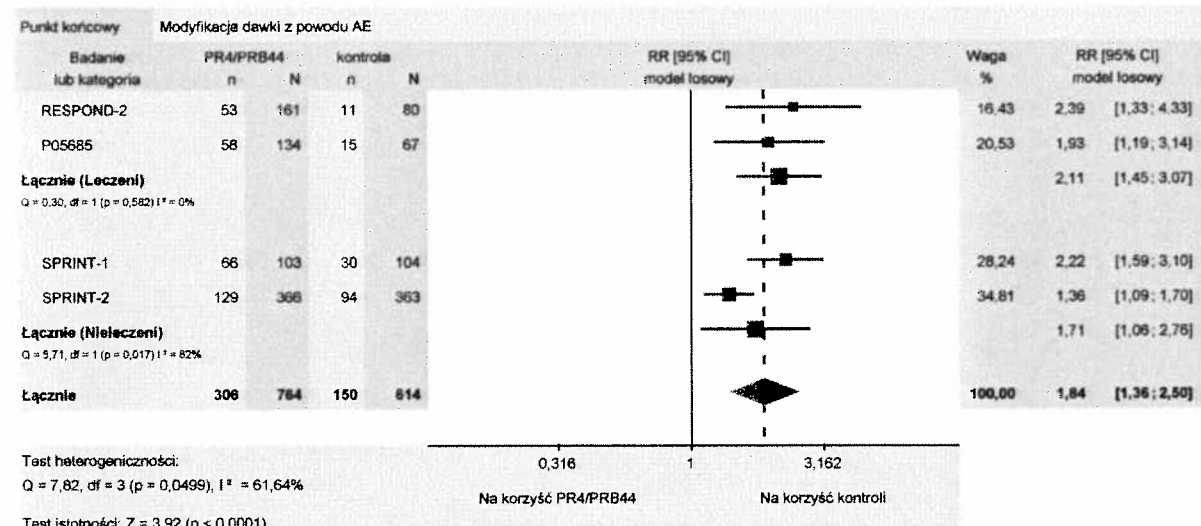


Tabela 27.
Wyniki analizy w warstwach dla modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsza terapia							
NIE	2	195/469 (42)	124/467 (27)	1,71 [1,06; 2,76]	NS	<i>I² = 83%^c</i>	0,498
TAK	2	111/295 (38)	26/147 (18)	2,11 [1,45; 3,07]	5 [3;8]	<i>I² = 0%^d</i>	
Rodzaj terapii podstawowej							
PegIFN α 2b	3	248/630 (39)	135/547 (25)	1,85 [1,24; 2,74]	4 [2; 16]	<i>I² = 73%^c</i>	0,894
PegIFN α 2a	1	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]	4 [2; 12]	ND	

a) Test heterogeniczności. b) $p > 0,1$ w teście Cochran Q dla heterogeniczności. c) Wartość $p < 0,1$ w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

Ocena wyników w skali GRADE

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią lub wysoką wg skali GRADE. Ocenę obniżono (z wysokiej na średnią) tylko w przypadku schematu PR4/PRB44 stosowanego w subpopulacji nieleczonej interferonami - z powodu znacznej heterogeniczności pomiędzy badaniami.

6.3.5. Zgon

Kumulacja jakościowa

W żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (Tabela 28).

W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych otrzymujących boceprewir obserwowano po jednym zgonie zarówno w przypadku schematu opartego na uzyskiwanych wynikach leczenia, jak i zakładającego przyjmowanie boceprewiru przez 44 tygodnie. W grupie kontrolnej zmarło natomiast 4 pacjentów. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami w grupie boceprewiru zaobserwowano od 0 do 2 zgonów, w zależności od stosowanego schematu leczenia. W grupach kontrolnych zgonów nie obserwowano, przy czym liczebność grup kontrolnych była niższa niż grup stosujących boceprewir (Tabela 28).

Tabela 28.
Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	G ^a	Ref.
	BOC	kontrola				
Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB24+PR20	1/368 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,20]	NS	Ś	[41]
PR4/PRB44	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	NS	Ś	[41]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C						
PR4/PRB32+PR12	1/162 (1)	0/80 (0)	1,49 [0,06; 36,19]	NS	Ś	[44]
PR4/PRB44	2/134 (1)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	NS	Ś	[36]
	0/161 (0)	0/80 (0)	0,50 [0,01; 24,97]	NS		[44]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza wyników trzech badań dla porównania schematu terapeutycznego PR4/PRB44 z grupą kontrolną nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,56 [0,13; 2,34]; Wykres 9). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań w przeprowadzonej metaanalizie.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą leczoną boceprewirem a grupą kontrolną zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych przeciw WZW-C, jak również w grupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dodatkowo nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią o czym świadczy wartość dla interakcji wynosząca

0,260 (Wykres 9, Tabela 29). Analiza w warstwach ze względu na stosowany interferon również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla PegIFN α 2a oraz PegIFN α 2b. Nie wykazano wpływu stosowanego w ramach terapii podstawowej interferonu na ryzyko zgonu, o czym świadczy wartość p dla interakcji 0,231 (Tabela 29).

Wykres 9.
Ryzyko zgonu dla porównania boceprewru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

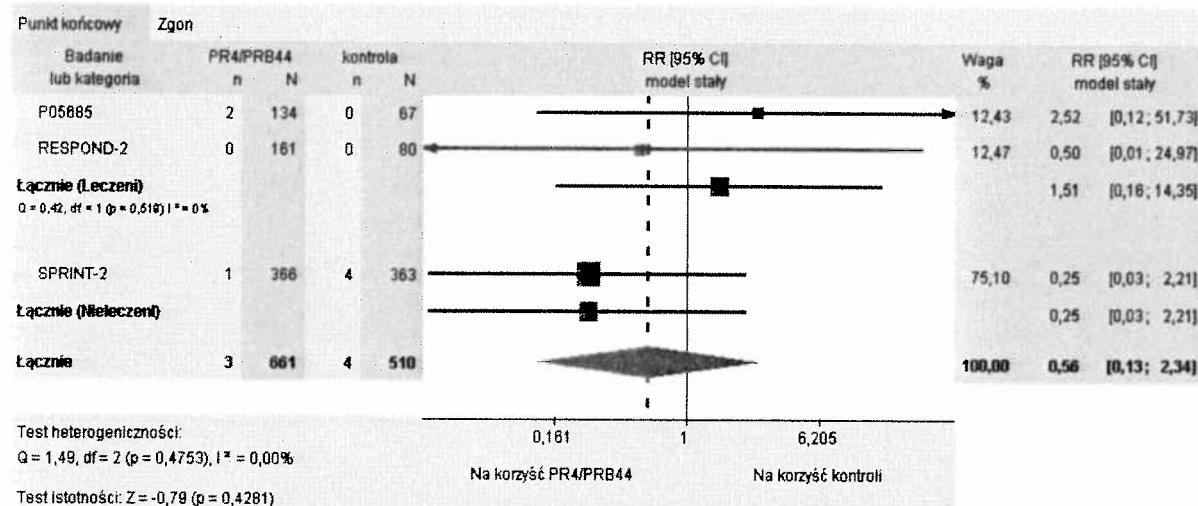


Tabela 29.
Wyniki analizy w warstwach dla zgonu w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72tyg.} [95% CI]	TH ^a	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
Wcześniejsza terapia							
NIE	1	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	NS	ND	0,260
TAK	2	2/295 (1)	0/147 (0)	1,51 [0,16; 14,35]	NS	I ² = 0% ^b	
Rodzaj terapii podstawowej							
PegIFN α 2b	2	1/527 (<1)	4/443 (1)	0,28 [0,04; 1,90]	NS	I ² = 0% ^b	0,231
PegIFN α 2a	1	2/134 (0)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności. b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako średnią wg skali GRADE. Przyczyną obniżenia oceny wiarygodności o jeden stopień (z wysokiej na średnią) była niska precyzja wyników (Tabela 28).

6.3.6. Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano anemię, był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej, przy czym ryzyko wystąpienia ciężkiej anemii (hemoglobina <8,5 g/dl) było podwyższone jedynie u pacjentów leczonych schematem PR4/PRB44. Dla pozostałych schematów zaobserwowano jedynie niedobory o umiarkowanym nasileniu (8,5-10 g/dl). W większości prac pacjenci leczeni boceprewirem częściej doświadczali neutropenii niż osoby leczone terapią podstawową, przy czym redukcję poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm³) obserwowano dla schematu PR4/PRB44 oraz PRB28. W żadnym z badań włączonych do analizy terapia zawierająca boceprewir nie zwiększała ryzyka trombocytopenii (Tabela 30).

Spośród niehematologicznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych boceprewirem (niezależnie od rodzaju schematu) znamienne statystycznie częściej raportowano zaburzenia smaku. W pojedynczych badaniach w grupie boceprewiru obserwowano ponadto wzrost ryzyka wymiotów, biegunki, dreszczy, suchej skóry, wysypki. W jednym z badań mniej pacjentów leczonych boceprewirem według schematu PR4/PRB24+PR20 doświadczało nadmiernego łysienia w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 30).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pozostałych działań niepożądanych, dla których szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie (Tabela 44).

Kumulacja ilościowa

Kumulacja ilościowa wyników badań dla schematu terapeutycznego PR4/PRB44 wykazała, że boceprewir dodany do terapii podstawowej w sposób istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną zwiększał ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR = 1,71 [1,48; 1,98]; NNH_{72 tyg.} = 4 [3;6])
- neutropenii (RR = 1,66 [1,03; 2,65]; NNH_{72 tyg.} = 8 [4; 57]),
- trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm³ (RR = 2,87 [1,09; 7,54]; NNH_{72 tyg.} = 42 [23; 220]),
- biegunki (RR = 1,41 [1,15; 1,73]; NNH_{72 tyg.} = 13 [8; 30]) oraz
- zaburzeń smaku (RR = 2,70 [2,19; 3,33]; NNH_{72 tyg.} = 3 [3; 4]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pozostałych działań niepożądanych. Szczegółowe wyniki metaanalizy w postaci wykresów leśnych (ang. *forest plot*) dla schematu PR4/PRB44 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.6.3).

Istotną statystycznie heterogeniczność badań stwierdzono w przypadku kumulacji wyników dotyczących neutropenii (Wykres 16), duszności (Wykres 27), suchej skóry (Wykres 29), uczucia zmęczenia (Wykres 34), wysypki (Wykres 33) oraz wymiotów (Wykres 38). Wysoki poziom heterogeniczności zaobserwowano również w metaanalizie badań dla bólu głowy (Wykres 19).

W dwóch przypadkach (sucha skóra, wysypka) zaobserwowana różnorodność wyniku najpewniej z różnic pomiędzy populacjami odnośnie wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, gdyż ryzyko względne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej było wyższe w subpopulacji po niepowodzeniu terapii interferonami niż w podgrupie nieleczonej interferonami. Wynikało to z faktu, że wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z terapią podstawową było niższe niż u pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwwirusowo.

W pozostałych przypadkach nie udało się w sposób jednoznaczny wyjaśnić przyczyn heterogeniczności.

Wiarygodność uzyskanych wyników oceniono jako niską do wysokiej wg skali GRADE. Przyczyną obniżenia oceny wiarygodności o jeden stopień była niska precyzja wyników. Ocenę obniżano również o jeden stopień w przypadku istotnej statystycznie i niewytłumaczalnej heterogeniczności wyniku (Tabela 30).

Tabela 30.
Ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a
		BOC	kontrola			
Anemia						
PRB28	Nie	60/107 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,21; 2,29]	4 [2; 10]	W
PRB48	Nie	54/103 (52)	35/104 (34)	1,56 [1,12; 2,16]	5 [3; 18]	W
PR4/PRB24	Nie	55/103 (53)	35/104 (34)	1,59 [1,15; 2,20]	5 [3; 15]	W
PR4/PRB44	Nie	58/103 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,22; 2,30]	4 [2; 10]	W
	Nie	179/366 (49)	107/363 (29)	1,66 [1,37; 2,01]	5 [3; 8]	
	Tak	67/134 (50)	22/67 (33)	1,52 [1,04; 2,23]	5 [3; 32]	
	Tak	74/161 (46)	16/80 (20)	2,30 [1,44; 3,67]	3 [2; 6]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	182/368 (49)	107/363 (29)	1,68 [1,39; 2,03]	5 [3; 7]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	70/162 (43)	16/80 (20)	2,16 [1,35; 3,47]	4 [2; 8]	W
Hemoglobina <8,5 g/dl						
PRB28	Nie	5/107 (5)	0/104 (0)	10,69 [0,60; 191,00]	21 [11; 355]	Ś

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GR ^a
		BOC	kontrola			
PRB48	Nie	3/103 (3)	0/104 (0)	7,07 [0,37; 135,13]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	1/103 (15)	0/104 (0)	3,03 [0,12; 73,50]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	20 [10; 280]	W
	Nie	33/366 (9)	15/363 (4)	2,18 [1,21; 3,95]	20 [11; 76]	
	Tak	23/161 (14)	1/80 (1)	11,43 [1,57; 83,11]	7 [5; 14]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	18/368 (5)	15/363 (4)	1,18 [0,61; 2,31]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	8/162 (5)	1/80 (1)	3,95 [0,50; 31,04]	NS	Ś
Hemoglobina 8,5-10 g/dl						
PRB28	Nie	52/107 (49)	25/104 (24)	2,02 [1,36; 3,00]	4 [2; 8]	W
PRB48	Nie	45/103 (44)	25/104 (24)	1,82 [1,21; 2,73]	5 [3; 14]	W
PR4/PRB24	Nie	50/103 (49)	25/104 (24)	2,02 [1,36; 3,00]	4 [2; 8]	W
PR4/PRB44	Nie	43/103 (42)	25/104 (24)	1,74 [1,15; 2,62]	5 [3; 19]	W
	Nie	150/366 (41)	94/363 (26)	1,58 [1,28; 1,96]	6 [4; 12]	
	Tak	56/161 (35)	19/80 (24)	1,46 [0,94; 2,29]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	166/368 (45)	94/363 (26)	1,74 [1,42; 2,14]	5 [3; 8]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	70/162 (43)	19/80 (24)	1,82 [0,49; 1,33]	5 [3; 13]	Ś
Neutropenia						
PRB28	Nie	25/107 (23)	12/104 (11)	2,02 [1,08; 3,81]	8 [4; 57]	W
PRB48	Nie	26/103 (25)	12/104 (11)	2,19 [1,17; 4,10]	7 [4; 30]	W
PR4/PRB24	Nie	17/103 (16)	12/104 (11)	1,43 [0,72; 2,84]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	31/103 (30)	12/104 (12)	2,61 [1,42; 4,79]	5 [3; 12]	Ś
	Nie	93/366 (25)	77/363 (21)	1,20 [0,92; 1,56]	NS	
	Tak	42/134 (31)	12/67 (18)	1,75 [0,99; 3,10]	7 [3; 74]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	92/368 (25)	77/363 (21)	1,18 [0,90; 1,54]	NS	Ś
Liczba neutrofilii 500-700/mm ³						
PRB28	Nie	22/107 (21)	15/104 (14)	1,43 [0,78; 2,59]	NS	Ś
PRB48	Nie	33/103 (32)	15/104 (14)	2,22 [1,29; 3,84]	5 [3; 15]	W
PR4/PRB24	Nie	13/103 (13)	15/104 (14)	0,88 [0,44; 1,75]	NS	Ś

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{52 tyg} [95% CI]	GR ^a
		BOC	kontrola			
PR4/PRB44	Nie	22/103 (21)	15/104 (14)	1,48 [0,82; 2,69]	NS	W
	Nie	90/366 (25)	50/363 (14)	1,79 [1,30; 2,44]	9 [6; 19]	
	Tak	32/161 (20)	7/80 (9)	2,27 [1,05; 4,92]	8 [5; 41]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	87/368 (24)	50/363 (14)	1,72 [1,25; 2,35]	10 [6; 23]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	30/162 (18)	7/80 (9)	2,12 [0,97; 4,61]	10 [5; 86]	Ś
Liczba neutrofilii <500/mm³						
PRB28	Nie	14/107 (13)	3/104 (3)	4,54 [1,34; 15,32]	9 [5; 32]	W
PRB48	Nie	5/103 (5)	3/104 (3)	1,68 [0,41; 6,86]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	8/103 (8)	3/104 (3)	2,69 [0,73; 9,87]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	15/103 (15)	3/104 (3)	5,05 [1,51; 16,92]	8 [5; 24]	W
	Nie	29/366 (8)	16/363 (4)	1,80 [0,99; 3,25]	28 [14; 2862]	
	Tak	19/134 (14)	2/67 (3)	4,75 [1,14; 19,79]	8 [5; 24]	
	Tak	11/161 (7)	3/80 (4)	1,82 [0,52; 6,35]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	21/368 (6)	16/363 (5)	1,29 [0,69; 2,44]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	10/162 (6)	3/80 (4)	1,65 [0,47; 5,82]	NS	Ś
Liczba płytek krwi <50 000/mm³						
PRB28	Nie	4/107 (4)	0/104 (0)	8,75 [0,48; 160,52]	NS	Ś
PRB48	Nie	1/103 (1)	0/104 (0)	3,03 [0,12; 73,50]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	2/103 (2)	0/104 (0)	5,05 [0,25; 103,88]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	4/103 (3)	0/104 (0)	9,09 [0,50; 166,66]	NS	W
	Nie	14/366 (4)	5/363 (1)	2,78 [1,01; 7,63]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	12/368 (3)	5/363 (1)	2,37 [0,84; 6,65]	NS	Ś

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

Tabela 31.
Ryzyko wystąpienia wybranych niehematologicznych działań niepożądanych dla porównania boceprewru z grupą kontrolną z podziałem na rodzaj zdarzenia

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	G*
		BOC	kontrola			
Biegunka						
PRB28	Nie	28/107 (26)	23/104 (22)	1,18 [0,73; 1,91]	NS	Ś
PRB48	Nie	25/103 (24)	23/104 (22)	1,10 [0,67; 1,80]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	27/103 (26)	23/104(22)	1,19 [0,73; 1,92]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	29/103 (28)	23/104 (22)	1,27 [0,79; 2,05]	NS	W
	Nie	100/366 (27)	79/363 (22)	1,26 [0,97; 1,62]	NS	
	Tak	34/134 (25)	5/67 (7)	3,40 [1,39; 8,29]	5 [3; 12]	
	Tak	37/161 (23)	12/80 (15)	1,53 [0,85; 2,77]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	80/368 (22)	79/363 (22)	1,00 [0,76; 1,32]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	37/162 (23)	12/80 (15)	1,52 [0,84; 2,76]	NS	Ś
Zaburzenia smaku						
PRB28	Nie	23/107 (21)	9/104 (9)	2,48 [1,21; 5,11]	7 [4; 29]	W
PRB48	Nie	33/103 (32)	9/104 (9)	3,70 [1,87; 7,34]	4 [2; 7]	W
PR4/PRB24	Nie	27/103 (26)	9/104 (9)	3,03 [1,50; 6,12]	5 [3; 13]	W
PR4/PRB44	Nie	28/103 (27)	9/104 (9)	3,14 [1,56; 6,32]	5 [3; 11]	W
	Nie	156/366 (43)	64/363 (18)	2,42 [1,88; 3,11]	4 [3; 5]	
	Tak	52/134 (39)	10/67 (15)	3,14 [1,56; 6,32]	5 [3; 11]	
	Tak	72/161 (45)	9/80 (11)	2,42 [1,88; 3,11]	4 [3; 5]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	137/368 (37)	64/363 (18)	2,11 [1,63; 2,74]	5 [3; 7]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	69/162 (43)	9/80 (11)	3,79 [1,99; 7,19]	3 [2; 4]	W
Dreszcze						
PRB28	Nie	31/107 (29)	35/104 (34)	0,86 [0,58; 1,29]	NS	Ś
PRB48	Nie	33/103 (32)	35/104 (34)	0,95 [0,64; 1,41]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	31/103 (30)	35/104 (34)	0,89 [0,60; 1,33]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	35/103 (34)	35/104 (34)	1,01 [0,69; 1,48]	NS	Ś
	Nie	121/366 (33)	102/363 (28)	1,18 [0,94; 1,47]	NS	
	Tak	49/161 (30)	24/80 (30)	1,01 [0,67; 1,53]	NS	

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	G ^a
		BOC	kontrola			
PR4/PRB24+PR20	Nie	134/368 (36)	102/363 (28)	1,30 [1,05; 1,60]	12 [6; 63]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	56/162 (35)	24/80 (30)	1,15 [0,78; 1,71]	NS	Ś
Sucha skóra						
PR4/PRB44	Nie	86/366 (23)	66/363 (18)	1,29 [0,97; 1,72]	NS	Ś
	Tak	36/161 (22)	6/80 (8)	2,98 [1,31; 6,78]	6 [4; 16]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	67/368 (18)	66/363 (18)	1,00 [0,74; 1,36]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	34/162 (21)	6/80 (7)	2,80 [1,23; 6,39]	7 [4; 20]	W
Wysypka						
PR4/PRB44	Nie	88/366 (24)	83/363 (23)	1,05 [0,81; 1,37]	NS	S
	Tak	31/134 (23)	5/67 (7)	3,10 [1,26; 7,61]	68 [3; 16]	
	Tak	22/161 (14)	4/80 (5)	2,73 [0,97; 7,66]	11 [6; 65]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	93/368 (25)	83/363 (23)	1,11 [0,85; 1,43]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	27/162 (17)	4/80 (5)	3,33 [1,21; 9,20]	8 [5; 23]	W
Łysienie						
PRB28	Nie	36/107 (34)	27/104 (26)	1,30 [0,85; 1,97]	NS	Ś
PRB48	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	35/103 (34)	27/104 (26)	1,31 [0,86; 2,00]	NS	Ś
	Nie	104/366 (28)	99/363 (27)	1,04 [0,82; 1,32]	NS	
	Nie	29/161 (18)	13/80 (16)	1,11 [0,61; 2,01]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	75/368 (20)	99/363 (27)	0,75 [0,57; 0,97]	15 [8; 137] (NNT)	W
PR4/PRB32+PR12	Nie	42/162 (26)	13/80 (16)	1,60 [0,91; 2,80]	NS	Ś
Wymioty						
PRB28	Nie	24/107 (22)	5/104 (5)	4,67 [1,85; 11,76]	5 [3; 11]	W
PRB48	Nie	25/103 (24)	5/104 (5)	5,05 [2,01; 12,68]	5 [3; 9]	W
PR4/PRB24	Nie	15/103 (15)	5/104 (5)	3,03 [1,14; 8,03]	10 [5; 55]	W
PR4/PRB44	Nie	17/103 (17)	5/104 (5)	3,43 [1,32; 8,96]	8 [5; 29]	N
	Nie	72/366 (20)	57/363 (16)	1,25 [0,91; 1,72]	NS	

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	G ^a
		BOC	kontrola			
PR4/PRB24+PR20	Nie	75/368 (20)	57/363 (16)	1,30 [0,95; 1,77]	NS	Ś

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

6.3.7. Ciężkie działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Większość raportowanych działań niepożądanych miała charakter rzadki i w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy schematami terapeutycznymi zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną, stosującą terapię podstawową. Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Aneksie (Tabela 47; Tabela 45; Tabela 46).

6.3.8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Alerty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania boceprewiru skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne przeprowadzono przeszukanie następujących stron internetowych:

- EMA,
- Med-Watch (FDA),
- MHRA (Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych),
- URPL.

W toku przeszukania strony internetowej URPL nie zidentyfikowano żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania boceprewiru.

Na stronie FDA odnaleziono dwie informacje o zmianach w ulotce boceprewiru (Victrelis®). Zmiany te zostały zatwierdzone przez *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER). [49] W kwietniu 2012 roku do ulotki dodano informację, która dotyczyła stosowania boceprewiru jednocześnie z lekami antyretrowirusowymi Atazanavir, Darunavir oraz Lopinavir. Zmiana z lipca 2012 roku dotyczyła możliwych interakcji boceprewiru z innymi lekami. Jednoczesne stosowanie boceprewiru z cyklosporyną lub takrolimusem wymaga odpowiedniego dostosowania dawki, monitorowania stężenia cyklosporyny lub takrolimusu we krwi, częstego sprawdzania funkcjonowania nerek i monitorowania występowania działań niepożądanych. U pacjentów występuje zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę lub prawastatynę w przypadku podawania jednocześnie z boceprewirem. W przypadku stosowania boceprewiru jednocześnie z escytalopramem stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram zmniejsza się nieznacznie.

Na stronie FDA odnaleziono również informację dotyczącą możliwych interakcji pomiędzy boceprewirem oraz inhibitorami proteazy HIV (Atazanawir, Darunawir, Lopynawir/Rytonawir). Badania interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie boceprewiru z wymienionymi inhibitorami proteazy HIV zmniejszają ekspozycję na te leki, co może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności. [50][51]

W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono informację na temat interakcji pomiędzy boceprewirem oraz inhibitorami proteaz HIV. Na podstawie badań dotyczących interakcji wymienionych leków CHMP stwierdza, że jednoczesne stosowanie obniża ich skuteczność. Dobór leków u osób zainfekowanych wirusem WZW oraz HIV powinien uwzględniać dane o interakcjach leków stosowanych w terapii. [52]

Na stronie MHRA również odnaleziono informację na temat interakcji pomiędzy boceprewirem i inhibitorami proteaz HIV. Jednoczesne stosowanie boceprewiru i Darunawiru/Rytonawiru lub Lopynawiru/Rytonawiru nie jest rekomendowane. Jednoczesne stosowanie Atazanawiru/Rytonawiru z boceprewirem powoduje mniejszą ekspozycję na Atazanawir, co może się wiązać z mniejszą skutecznością i utratą kontroli na zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zakażeni wirusem WZW-C oraz HIV, jak również specjaliści powinni być świadomi możliwości zmniejszenia skuteczności tych leków przy ich jednoczesnym stosowaniu. [53]

Długookresowe badania dotyczące bezpieczeństwa

Zidentyfikowano jedno badanie w toku rekrutujące pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych faz I-III dla boceprewiru lub narlaprewiru. Okres obserwacji w tym badaniu będzie wynosił 3,5 roku, a jego celem jest określenie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi SVR oraz określenie profilu bezpieczeństwa w długim okresie czasu po stosowaniu obu interwencji. W trakcie trwania badania pacjenci nie będą otrzymywali boceprewiru ani narlaprewiru. Nie odnaleziono publikacji dotyczącej wyników śródkresowych badania. [54]

7. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, iż terapia polegająca na dodaniu boceprewiru do leczenia podstawowego, opartego na PegIFN α i RBV, charakteryzuje się wyższą skutecznością niż podstawowe leczenie. Dla każdego z ocenianych schematów odsetek pacjentów leczonych boceprewirem, u których doszło do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, był wyższy niż w grupie kontrolnej. Ponadto bezwzględna skuteczność terapii zawierającej boceprewir była porównywalna zarówno w grupie pacjentów, którzy nie byli dotąd poddawani terapii przeciw WZW-C, jak również u tych, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Analogiczne wyniki wskazujące na korzyść dodania boceprewiru do leczenia opartego na PegIFN α uzyskano dla odpowiedzi wirusologicznej na końcu okresu leczenia (EOT).

Stosowane w badaniach RCT schematy, w których czas trwania terapii oraz okres stosowania boceprewiru uzależnione były od zaniku wiremii pomiędzy 8. a 20. tygodniem leczenia, najbardziej odpowiadają reżimowi zgodnemu z zarejestrowanym wskazaniem, a ponadto cechują się najkorzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka. Wykazano, że stosowanie tych schematów przyczyniało się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania SVR, a ponadto skutecznie redukowało ryzyko nawrotu choroby i nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak również u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

Schematy podawania boceprewiru oparte na uzyskiwanej odpowiedzi oraz schemat PR4/PRB44 charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej zastosowanie schematu opartego na odpowiedzi pacjenta pozwoliło natomiast na uzyskanie znacznej redukcji odsetka chorych przedwcześnie przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w stosunku do schematu zakładającego leczenie boceprewirem przez 44 tygodnie.

Stosowanie schematów zakładających długoterminowe podawanie boceprewiru, niezależne od uzyskania niewykrywalnej wiremii pomiędzy 8. a 20. tygodniem (np. PRB48, PRB44), było wysoce skuteczne w odniesieniu do redukcji wiremii oraz ryzyka nawrotów choroby, jednak wiązało się również ze wzrostem częstości występowania przełomów wirusologicznych w trakcie leczenia, a także z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a w niektórych sytuacjach (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) również z koniecznością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Na podstawie dostępnych danych można jednak stwierdzić, iż terapia trójlekowa z wykorzystaniem boceprewiru u pacjentów dotychczas nieleczonych przynosi szczególną korzyść w odniesieniu do

głównego punktu dotyczącego skuteczności (SVR) u przypadku osób z genotypem TT oraz CT wariantu IL 28-B rs12979860. W związku z tym zawężenie populacji docelowej w programie lekowym do osób dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem TT IL 28-B rs12979860 wydaje się zasadne, przy czym powinno się rozważyć również możliwość objęcia terapią trójlekową osoby z genotypem CT.

U osób uprzednio leczonych, terapia trójlekowa w porównaniu z leczeniem podstawowym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno w populacji z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie jak również u osób, które doświadczyły nawrotu choroby. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej pomiędzy terapią trójlekową oraz leczeniem standardowym w populacji osób nieskutecznie leczonych interferonem w I linii, którzy przerwali leczenie po 12 tygodniach oraz u osób, u których przez cały okres terapii stężenie HCV RNA terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie).

Dodanie boceprewiru do terapii podstawowej, bez względu na rodzaj stosowanego schematu, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, takich jak anemia i neutropenia, zaburzenia smaku oraz wymioty.

9. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii polegającej na dodaniu boceprewiru do leczenia opartego na PegIFN α u pacjentów z przewlekłym WZW-C. Analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Zgodnie z wytycznymi AOTM przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, CENTRAL), a także strony internetowe towarzystw zajmujących się problematyką chorób wątroby.

Spośród czterech odnalezionych badań w trzech terapię podstawową stanowiło leczenie oparte na PegIFN α 2b, natomiast w jednym chorzy leczeni byli za pomocą PegIFN α 2a. Boceprewir, we włączonych pracach, podawano w ramach sześciu schematów różniących się długością i sekwencją podawania leku. W dwóch badaniach III fazy (SPRINT-2 oraz RESPOND-2) stosowano schematy, których czas trwania uwarunkowany był uzyskaniem odpowiedzi w trakcie leczenia. Schematy te pozwalały uzyskać SVR u ponad 60% pacjentów przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Stosowanie terapii trójlekowej przez 24 lub 28 tygodni związane było z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia SVR, natomiast obligatoryjne podawanie boceprewiru dodanego do podstawowej terapii przez 44 tygodnie pozwalało uzyskać SVR u około 70% chorych, ale u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. Szczegółowa analiza stosunku korzyści do ryzyka wskazuje, że najlepiej wypadają schematy zakładające dostosowywanie czasu trwania terapii do odpowiedzi na leczenie uzyskiwanej pomiędzy 8. a 20. Tygodniem, co znalazło odzwierciedlenie we wskazaniach rejestracyjnych dla stosowania boceprewiru. [20] Dodatkowo w badaniu SPRINT-1 zaobserwowano, że włączenie boceprewiru dopiero po 4-tygodniowym okresie stosowania PegIFN α i RBV (terapia wprowadzająca) związane było z lepszym efektem terapeutycznym niż jednoczesowe rozpoczynanie terapii wszystkimi trzema preparatami. Pomimo iż odsetek osób uzyskujących RVR był wyższy w grupach, gdzie boceprewir stosowano od początku terapii (37%-39%) w porównaniu ze schematami zakładającymi okres wprowadzający (3%-9%), to jednak prawdopodobieństwo uzyskania SVR było porównywalne pomiędzy grupami. Przyczyną tego był wyższy odsetek pacjentów doświadczających nawrotów wirusologicznych lub przełomów wirusologicznych w trakcie obserwacji w grupach, gdzie boceprewir włączano na początku terapii (17%-29% vs 7%-21%). Najwyższe ryzyko nawrotu zaobserwowano w grupie osób leczonych według schematu PRB28, gdzie wynosiło ono 30%, natomiast największy odsetek pacjentów doświadczających przełomu wirusologicznego stwierdzono w grupie PRB48 (12%). Przedstawione wyniki znalazły odzwierciedlenie we wskazaniach rejestracyjnych, zgodnie z którymi boceprewir może być stosowany wyłącznie w schematach zakładających 4-tygodniową fazę wprowadzającą, poprzedzającą włączenie boceprewiru. Celem leczenia wprowadzającego jest uzyskanie stanu stacjonarnego stężenia PegIFN α oraz RBV, co ma zapobiegać wytworzeniu lekoopornych szczepów

wirusa po dodaniu boceprewiru, a tym samym zmniejszać ryzyko nawrotów i przełomów wirusologicznych. [55]

Ocenę wiarygodności wg skali Jadad przeprowadzono jedynie w odniesieniu do 3 badań opublikowanych w formie pełnotekstowej. Wyniki jednej z prac (P05685) przedstawiono w formie, która uniemożliwiła rzetelną ocenę wiarygodności. Ogółem w odnalezionych badaniach włączono 2224 pacjentów. Trzy badania przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, natomiast jedna próba kliniczna (SPRINT-1) została zaprojektowana jako badanie otwarte, co potencjalnie stanowi czynnik ograniczający wiarygodność wyników. Dodatkowo w każdym z badań w grupie kontrolnej PR48 stwierdzono wyższy odsetek pacjentów przerywających leczenie, czego przyczyną najczęściej był brak skuteczności leczenia. Wydaje się jednak, iż dysproporcja ta nie ma większego wpływu na uzyskiwane wyniki, gdyż we wszystkich pracach stosowano jednolite kryteria przerwania leczenia, a niższy odsetek pacjentów przerywających leczenie boceprewirem odzwierciedla wyższą skuteczność badanej interwencji. Istotny jest również fakt, że większość pacjentów przerywających terapię pozostała pod obserwacją, a utrata z obserwacji była niewielka.

Ocena skuteczności interwencji w odnalezionych pracach opierała się na zastępczych punktach końcowych, opisujących zmianę parametrów wirusologicznych na skutek zastosowanego leczenia. Należały do nich takie parametry jak odsetek pacjentów, u których doszło do zaniku materiału genetycznego wirusa w osoczu w różnych okresach czasu. Pierwszorzędowy punkt końcowy, zarówno w badaniach klinicznych, jak również w niniejszej analizie, stanowi trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako brak HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W ramach wieloletnich badań obserwacyjnych wykazano, iż uzyskanie SVR związane jest z redukcją ryzyka klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon z przyczyn wątrobowych. Pacjenci, u których doszło do uzyskania SVR, raportowali również wyższą samoocenę jakości życia. [56] Przyjęto, iż SVR stanowi główny punkt końcowy analizy skuteczności, gdyż odzwierciedla ona długotrwały efekt terapeutyczny oraz posiada udowodniony związek z klinicznie istotnymi zdarzeniami o rzadkiej częstotliwości, których analiza wymaga przeprowadzenia długotrwałych obserwacji. W przypadku pozostałych parametrów wirusologicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu nie wykazano związku z redukcją ryzyka powikłań odległych. Przydatność takich punktów końcowych jak EOT oraz nawrót wirusologiczny wydaje się jednak być niepodważalna, biorąc pod uwagę, iż odzwierciedlają one dynamikę aktywności wirusa i mają wartość prognostyczną uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. [19, 57, 58] Ze względu na znaczenie wymienionych surogatów, podjęto decyzję o nieobniżaniu oceny siły dowodów naukowych wg skali GRADE z powodu ich pośredniego charakteru.

Dostępne dane wskazują, że włączenie boceprewiru do terapii podstawowej u chorych na WZW-C jest strategią korzystną i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania głównego celu terapeutycznego, czyli SVR. Dodatkowo w grupie boceprewiru częściej obserwowano zanik wirerii na końcu terapii oraz rzadziej dochodziło do nawrotów choroby w trakcie trwania obserwacji, co przekładało się na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR. Wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu

z terapią podstawową w odniesieniu do SVR oraz EOT stwierdzono dla wszystkich schematów terapeutycznych zawierających boceprewir, bez względu na długość jego podawania. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi SVR w grupach otrzymujących boceprewir był porównywalny zarówno u osób dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C (54%-75%), jak również u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia opartego na interferonach (59%-66%). Skuteczność terapii podstawowej, czego należało się spodziewać, była niższa w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, dlatego też w tych populacjach korzyść względna z dodania boceprewiru do terapii podstawowej była wyższa (wartości RB w zakresie od 2,76 do 3,13) od tej uzyskanej w badaniach na populacji dotychczas nieleczonej (wartości RB w zakresie 1,44 – 1,79). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu rodzaju interferonu podawanego w ramach terapii podstawowej na skuteczność dodania boceprewiru.

Metaanaliza była możliwa jedynie dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną i wykazała przewagę boceprewiru w odniesieniu do SVR oraz EOT, przy czym w obu przypadkach heterogeniczność badań była istotna statystycznie. W celu wyjaśnienia przyczyn heterogeniczności przeprowadzono analizę wrażliwości, stratyfikując badania ze względu na wcześniejsze leczenie pacjentów oraz ze względu na rodzaj interferonu podawanego w ramach terapii podstawowej. Najbardziej prawdopodobną przyczyną heterogeniczności wydaje się być różnica miary efektu względnych uzyskiwanych w populacjach osób nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, natomiast nie stwierdzono jednoznacznie wpływu rodzaju interferonu na różnice uzyskiwanych wyników.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru wydaje się różnić pomiędzy schematami terapeutycznymi i zależy od bezwzględnej długości stosowania boceprewiru. Bezpieczeństwo schematów zawierających boceprewir uzależnione było od czasu trwania terapii tym lekiem. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty z badania z powodu działań niepożądanych w grupach stosujących boceprewir przez 24-28 tygodni oraz w grupach, których długość terapii uzależniona była od zaniku wirerii w początkowym okresie terapii, nie różniło się istotnie statystycznie od ryzyka w grupie kontrolnej. Dłuższe stosowanie boceprewiru, niezależne od odpowiedzi cząstkowych, związane było ze wzrostem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zwiększoną częstością przedwczesnego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Niektóre hematologiczne działania niepożądane występują szczególnie często w przypadku stosowania terapii interferonowej, jednak dodatkowe wprowadzenie boceprewiru wydaje się zwiększać ryzyko takich zdarzeń jak anemia i neutropenia. Bez względu na stosowany schemat leczenia pacjenci, którym podawano terapię skojarzoną zmuszeni byli do modyfikacji dawki leków z powodu działań niepożądanych. Dlatego też wydaje się być uzasadnione uzależnienie schematu leczenia boceprewirem od uzyskiwanych odpowiedzi wirusologicznych, co ma na celu uzyskanie możliwie najlepszych rezultatów terapeutycznych przy minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Zgodnie z najnowszym projektem programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” określającego kryteria refundacyjne dla farmakoterapii WZW-C leczenie skojarzone za pomocą boceprewiru, interferonu pegylowanego oraz rybawiryny u osób dotychczas nieleczonych zostało ograniczone do dorosłych pacjentów z genotypem 1 HCV o genotypie TT IL 28-B rs12979860 z obecnością zwłóknienia w stopniu 2 lub wyższym wg skali Scheuera. Dostępne dowody naukowe pochodzące z analizy post-hoc badania SPRINT-2 wskazują, iż dodatkowe doprecyzowanie populacji docelowej w odniesieniu do genotypu IL 28-B rs12979860 stanowi podejście słuszne. Stwierdzono bowiem, iż terapia trójlekowa przynosi dodatkową korzyść w postaci zwiększenia odsetka osób z odpowiedzią SVR jedynie w subpopulacjach o genotypie TT oraz CT, podczas gdy zastosowanie boceprewiru u osób z genotypem CC charakteryzuje się porównywalną skutecznością do leczenia standardowego. Na podstawie dostępnych danych nie była natomiast możliwa ocena zasadności ograniczenia populacji docelowej do osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera. Co prawda ocena zwłóknienia w odnalezionym badaniu SPRINT-2 wykonana została za pomocą skali METAVIR, której wyniki są zbieżne ze skalą Scheuera [46], niemniej jednak sposób stratyfikacji danych pozwalał jedynie na ocenę skuteczności w podgrupach pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu 0-2 oraz 3/4. Wyniki wskazują, iż terapia trójlekowa z wykorzystaniem boceprewiru zwiększa odsetek osób uzyskujących SVR w porównaniu z leczeniem podstawowym u chorych z oceną zwłóknienia 0-2, podczas gdy w podgrupie z bardziej zaawansowanym włóknieniem różnice nie były znamienne statystycznie, co jednak może być również efektem małej liczebności tej ostatniej podgrupy.

Spośród osób uprzednio leczonych przeciwwirusowo projekt programu lekowego wyróżnia 4 podgrupy chorych kwalifikujących się do leczenia za pomocą boceprewiru (Rozdział 6.2.1). Wspomniane rozróżnienie zostało dokonane na podstawie rodzaju odpowiedzi uzyskanej przez pacjenta podczas leczenia I linii. Ponadto, dodatkowym kryterium kwalifikacyjnym do terapii trójlekowej stanowi obecność zwłóknienia wątroby w stopniu 2. lub wyższym. Dostępne dowody naukowe pochodzące z analizy stratyfikacyjnej wyników badania RESPOND-2 potwierdzają słuszność założeń projektu programu lekowego i wskazują, iż boceprewir w porównaniu z leczeniem podstawowym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno u osób z nawrotem zakażenia po terapii PegIFNa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA oraz u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFNa z rybawiryną. Dostępne dane nie pozwalają jednak na analizę porównawczą pomiędzy terapią trójlekową oraz leczeniem standardowym w dwóch pozostałych subpopulacjach zdefiniowanych w projekcie programu lekowego, tj.: w populacji osób nieskutecznie leczonych interferonem w I linii, którzy przerwali leczenie po 12 tygodniach oraz u osób, u których przez cały okres terapii stężenie HCV RNA terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne. Jedyne dostępne dowody dotyczące skuteczności boceprewiru u osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (null responders) zdefiniowanym jako obniżenie wirami HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE i wskazują, iż terapia oparta na boceprewirze w tej populacji skutkuje uzyskaniem SVR u 38% pacjentów. [47] W badaniu RESPOND-2 analizę stratyfikacyjną ze

względu na stopień zwłóknienia przeprowadzono w sposób analogiczny jak w badaniu SPRINT-2, uzyskując spójne rezultaty.

W ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano 4 opracowania wtórne, w których opisano wyniki poszczególnych badań dotyczących leczenia boceprewirem [55, 59–61], przy czym kryteria przeglądu systematycznego obejmujące systematyczność wyszukania, sprecyzowane pytanie kliniczne, ocenę wiarygodności odnalezionych doniesień oraz kumulację ilościową wyników przedstawiono jedynie w jednym z nich. [61] Wyniki przedstawione we wszystkich wymienionych analizach są spójne z rezultatami uzyskanymi w niniejszym opracowaniu i wskazują na wyższą skuteczność terapii zawierającej boceprewir nad leczeniem podstawowym w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących SVR. W jedynym opracowaniu spełniającym kryteria przeglądu systematycznego (Coopers 2012) przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy boceprewirem oraz innym lekiem z grupy inhibitorów proteazy NS3 – telaprewirem, nie wykazując istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do trwałej odpowiedzi wirusologicznej, ryzyka nawrotu choroby, czy przerwania leczenia.

Podsumowując, boceprewir dodany do terapii podstawowej jest interwencją o udowodnionej skuteczności, wykazującą silniejsze niż terapia podstawowa działanie antywirusowe, aczkolwiek związanym ze wzrostem ryzyka niektórych działań niepożądanych. Odpowiedni dobór schematu terapeutycznego, w tym czas stosowania boceprewiru, pozwala na minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, przy wysokim poziomie skuteczności klinicznej. Zestawienie jakościowe dla poszczególnych schematów zawierających boceprewir wskazuje, iż szczególnie korzystne jest dostosowanie czasu trwania terapii do odpowiedzi pacjenta w początkowym okresie leczenia.

10. OGRANICZENIA

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

1. Z powodu ograniczonych informacji o wpływie leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, wnioskowanie odnoszące się do skuteczności terapii w analizie klinicznej w przeważającej części opiera się na zastępczych punktach końcowych. Wykazano jednak, iż uzyskanie głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (SVR) jest skorelowane z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, w tym niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonu z przyczyn wątrobowych. Dodatkowo pacjenci z SVR raportowali wyższą jakość życia niż osoby bez odpowiedzi. Ponadto należy uznać, iż oceniane punkty końcowe są istotne z punktu widzenia klinicznego, gdyż odzwierciedlają one bezpośrednio aktywność wirusa w organizmie oraz według wytycznych praktyki lekarskiej, służą do oceny efektów terapeutycznych.
2. Ograniczenie wiarygodności niektórych wyników stanowił brak podwójnego zaślepienia w jednym z badań włączonych do analizy, jednak ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie oceniano głównie parametry lub zdarzenia w większości niezależne od pacjenta, wydaje się, iż zastosowanie metody podwójnego zaślepienia nie miało większego wpływu na uzyskane wyniki.
3. Kryteria kontynuacji oraz przerywania leczenia różnią się nieznacznie pomiędzy schematami zastosowanymi w badaniach włączonych do niniejszej analizy a schematami zgodnymi ze wskazaniami rejestracyjnymi. W związku z powyższym istnieje konieczność ekstrapolacji uzyskanych wyników na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej, stosowanej według danych rejestracyjnych w praktyce klinicznej.
4. Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym w ramach terapii podstawowej stosowano PegIFN α 2a. Badanie to zostało opublikowane w formie uniemożliwiającej prawidłową ocenę wiarygodności według skali Jadad, dlatego też wnioskowanie na podstawie wyników porównujących skuteczność boceprewiru w podgrupach w zależności od rodzaju terapii interferonowej należy traktować z należytą ostrożnością.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

11. BIBLIOGRAFIA

1. NFZ. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. (ICD)-10B(18.2).
2. Burney T, Dusheiko G. Overview of the PROVE studies evaluating the use of telaprevir in chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2011; 9(2):151–160.
3. Chen S, Morgan T. The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; (3):47–52.
4. Seef LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2002; (36):35–46.
5. Juszczyk J. Hepatitis C: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza*.74–79.
6. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 123(8):615–620.
7. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine*. 2000; 79(1):47–56.
8. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Krakow 2011.
9. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58:413–421.
10. Stanczak J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology*. 1999; (31):574.
11. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju- badanie wieloosrodkowe. *Hepatologia Polska*. 2000; (7):53–55.
12. Juszczyk J, Baka-Cwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryne w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badan). 2005; (59):651–660.
13. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. [Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(4):501–504.
14. Muszyńska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakażenia HCV - narastający problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna*. 5:55–58.
15. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history *Hepatology - A clinical textbook*.
16. Stepien M, Rosinska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; (64):245–250.
17. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_03A.pdf.
18. Halota W, Pawłowska M. Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV. *Med Sci Rev Hepatol*. 2008; (8):12–14.
19. Halota W, Boron-Kaczmarek A. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52987&spec=31&_tc=0AE7D67DC7B549BEBCE8E37CD46202F69.
20. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir).
21. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Victrelis (boceprewir).
22. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
23. Obołończyk Ł, Siekierska-Hellman M, Sworczak K. Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dosw*. 2008; (62):309–321.
24. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (red). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Tom 1.
25. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf.
26. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - ViraferonPeg (pegylowany interferon alfa2b).

27. Roche Polska. Charakterystyka produktu leczniczego - Copegus (rybawiryna). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_400_.pdf.
28. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
29. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001185/WC500094138.pdf.
30. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf.
31. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin BioPartners (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001184/WC500089668.pdf.
32. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf.
33. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Incivo (telaprewir).
34. EMA. INCIVO - authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2. 1. 2012).
35. AOTM. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
36. Merck and Co., Inc. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting - Boceprevir Capsules (ND 202-258) - Briefing Document. Merck.
37. Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *J Hepatol.* 2012; 56:S22.
38. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010; 376(9742):705–716.
39. Kwo P, Lawitz E, McCone J, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus Peginteron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2009; (50):S4.
40. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine.* 2011; 364(13):1195–1206.
41. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis c virus (HCV) genotype-1: SPRINT-2 final results. *Hepatol Int.* 2011; 5(3-558):267–267.
42. CCO. SPRINT-2: Boceprevir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. *SPRINT-2: Boceprevir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. CCO Official Conference Coverage;* 3 listopad 2010.
43. CCO. RESPOND-2: High SVR rates with boceprevir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. *RESPOND-2: High SVR rates with boceprevir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. CCO Official Conference Coverage;* 3 listopad 2010.
44. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine.* 2011; 364(13):1207–1217.
45. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I. High sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *High sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. EASL 46th Annual Meeting;* 03- 2.04 2011; Berlin - Germany. .
46. Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Revista Española de Patología.* 2004; 37(3):269–277.
47. Vierling JM, Flamm S, Gordon S, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease;* 4 listopad 2011; San Francisco, CA. .
48. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology.* 2012; 143(3):608–618.e5.

49. Safety Information - Victrelis (Boceprevir) Capsules. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303600.htm> (27.9.2012).
50. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm#Data> (27.9.2012).
51. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm> (27.9.2012).
52. EMA. European Medicines Agency informs doctors and patients about drug interaction between Victrelis and ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122880.pdf.
53. MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on drug interactions of Victrelis (boceprevir) with ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con146861.pdf>.
54. Three-year Follow-up of Subjects After Administration of Boceprevir or Nariaprevir for the Treatment of Chronic Hepatitis C (P05063AM1) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00689390> (25.11.2011).
55. Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(9):1085–1093.
56. Wojciechowski P, Stożek A, Ryś P. Analiza problemu decyzyjnego. Perspektywy finansowania boceprewru w leczeniu przewlekłego WZW-C.
57. Ghany M, Strader D, et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. AASLD practice guidelines. http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf.
58. Sherman M, Shafran S, et al. Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
59. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2011; 17(9):685–694.
60. Lee LY, Tong CYW, Wong T, et al. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(4):342–355.
61. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012; 8:105–130.
62. Silva M, Kasserra C, Gupta S. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naive subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatol Int*. 2011; (5):3–558.
63. Schiff E, Poordad F, Jacobson I. Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *Journal of Hepatology*. 2008; (45 (suppl 2)):S46.
64. Ralston R, Vierling J, Lawitz E, et al. Long-term follow-up of patients treated with boceprevir in combination with Peg-Intron/Ribavirin (P/R): durability of responses and rates of reversion of resistance mutations. *Antiviral Therapy*. 2010; 15(Suppl. 2):A30.
65. Vierling J, Ralston R, Lawitz E, et al. Long-term outcomes following combination treatment with boceprevir plus Peg Intron/ ribavirin (P/R) in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 (CHC-G1). *Journal of Hepatology*. 2010; (52):S459–471.
66. Vierling JM, Flamm S, Gordon SC, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The provide study. *Hepatology*. 2011; 54:796A–797A.
67. Albrecht J, Vierling J, Kwo P, et al. Frequencies of resistance-associated amino acid variants (RAV) following treatment with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2b and ribavirin (P/R). *Hepatol Int*. 2011; (5):S3–558.
68. Pawlotsky JM. The results of phase III Clinical Trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: A new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology*. 2011; (140):746–760.
69. Asselah T. A sprint to increase response to HCV treatment: expectancies but caution. *Journal of hepatology*. 2011; 55(5):1154–1158.
70. Bogнар F. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: Subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 Studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:18–19.
71. Bogнар F. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: Analysis of previously untreated and previous-treatmentfailure patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:19.

72. Bogнар F. Projecting the clinical impact of therapeutic regimens including boceprevir in previously untreated adult subjects with chronic hepatitis C genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:19.
73. Bogнар F. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:19–20.
74. Cooper C, Druyts E, Thorlund K, et al. BOCEPREVIR OR TELAPREVIR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON FOR HEPATITIS C GENOTYPE 1 INFECTION: AN INDIRECT COMPARISON META-REGRESSION ANALYSIS. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S451.
75. Diels J, Cure S, Gavart S. PIN7 The Comparative Efficacy of Telaprevir Versus Boceprevir in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis. *Value in Health*. 2011; 14(7):A266.
76. Dignass A, Faiss S, Galle P, et al. Boceprevir-benefit assessment by the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) in accordance with A section sign 35a SGB V (dosage evaluation). *Z Gastroenterol*. 2012; 50:20–21.
77. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. Overall safety profile of boceprevir (BOC) plus peginterferon ALFA-2A/ribavirin in genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin. *Hepatology*. 2011; 54:838A.
78. Jurchis AR, Sirli R, Sporea I, et al. DOUBLE VERSUS TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HCV HEPATITIS - A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S442.
79. Kieran J. A bayesian mixed treatment comparison evaluating the relative efficacy of currently licensed HCV protease inhibitors for the treatment of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol*. 2012; 56:443.
80. Sulkowski MS, Poordad F, McCone J, et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1: SPRINT-2 final results. *J Int Assoc Phys AIDS*. 2011; 10:197–198.
81. Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, et al. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012; 26(4):205–210.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat dawkowania boceprewiru	14
Tabela 2.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii	18
Tabela 3.	Schemat dawkowania telaprewiru [33].....	23
Tabela 4.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	27
Tabela 5.	Charakterystyka schematów zawierających boceprewir, ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do analizy	35
Tabela 6.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	36
Tabela 7.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48	37
Tabela 8.	Wyniki analizy w warstwach dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną odnośnie SVR.....	39
Tabela 9.	Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48	40
Tabela 10.	Wyniki analizy w warstwach dla EOT w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	41
Tabela 11.	Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48	42
Tabela 12.	Wyniki analizy w warstwach dla nawrotu choroby w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	43
Tabela 13.	Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	44
Tabela 14.	Wyniki analizy w warstwach dla przełomu wirusologicznego w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	45
Tabela 15.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B	49
Tabela 16.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR	50
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR oraz o różnych genotypach IL28-B	50
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz z nawrotem zakażenia po terapii PR.....	51
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR.....	52
Tabela 20.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	53
Tabela 21.	Wyniki analizy w warstwach dla działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	54
Tabela 22.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	55
Tabela 23.	Wyniki analizy w warstwach dla ciężkich działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44	56
Tabela 24.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	57
Tabela 25.	Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	59
Tabela 26.	Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	60
Tabela 27.	Wyniki analizy w warstwach dla modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	61

Tabela 28.	Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne	62
Tabela 29.	Wyniki analizy w warstwach dla zgonu w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44	63
Tabela 30.	Ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną	65
Tabela 31.	Ryzyko wystąpienia wybranych niehematologicznych działań niepożądanych dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na rodzaj zdarzenia	68
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	88
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	88
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL	89
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej	89
Tabela 36.	Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad	94
Tabela 37.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	95
Tabela 38.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	95
Tabela 39.	Charakterystyka badania RESPOND-2.....	96
Tabela 40.	Charakterystyka badania SPRINT-1.....	99
Tabela 41.	Charakterystyka badania SPRINT-2.....	102
Tabela 42.	Charakterystyka badania P05685	104
Tabela 43.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego	107
Tabela 44.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego	110
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych z podziałem na zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego	133
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych zagrażających życiu z podziałem na zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego	179
Tabela 47.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru (PR4/PRB44) z grupą kontrolną	192
Tabela 48.	Wyniki wstępnej analizy po zakończeniu leczenia (EOT).....	198
Tabela 49.	Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczeń.....	199

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	39
Wykres 2.	Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	41
Wykres 3.	Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	43
Wykres 4.	Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	45
Wykres 5.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	54
Wykres 6.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	56
Wykres 7.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	58
Wykres 8.	Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	61
Wykres 9.	Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	63
Wykres 10.	Ryzyko wystąpienia anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	181
Wykres 11.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	181
Wykres 12.	Ryzyko obniżenia hemoglobiny <8,5 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	181
Wykres 13.	Ryzyko obniżenia hemoglobiny 8,5–10 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	182
Wykres 14.	Ryzyko wystąpienia biegunki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	182
Wykres 15.	Ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	182
Wykres 16.	Ryzyko wystąpienia neutropenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	183
Wykres 17.	Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii <500/mm ³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	183
Wykres 18.	Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii 500–750/mm ³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	183
Wykres 19.	Ryzyko wystąpienia bólu głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	184
Wykres 20.	Ryzyko wystąpienia dreszczy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	184
Wykres 21.	Ryzyko wystąpienia bezsenności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	184
Wykres 22.	Ryzyko wystąpienia gorączki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	185
Wykres 23.	Ryzyko wystąpienia bólu stawów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	185
Wykres 24.	Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	185
Wykres 25.	Ryzyko wystąpienia obniżonego apetytu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	186
Wykres 26.	Ryzyko wystąpienia bólu mięśni dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	186

Wykres 27. Ryzyko wystąpienia duszności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	186
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia świądu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	187
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia suchej skóry dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	187
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	187
Wykres 31. Analiza wrażliwości dla zdarzeń dotyczących drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	188
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia depresji dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	188
Wykres 33. Ryzyko wystąpienia wysypki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	188
Wykres 34. Ryzyko wystąpienia uczucia zmęczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	189
Wykres 35. Ryzyko wystąpienia łysienia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	189
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia nudności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	189
Wykres 37. Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	190
Wykres 38. Ryzyko wystąpienia wymiotów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	190
Wykres 39. Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi $<25\ 000/\text{mm}^3$ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	190
Wykres 40. Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi $25\ 000\text{--}50\ 000/\text{mm}^3$ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	191
Wykres 41. Ryzyko wystąpienia astenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	191
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną.....	191

14. ANEKS

14.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przy wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych, co pozwoliło na identyfikację wszystkich pozycji do dnia wyszukiwania.

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik pierwotnego wyszukiwania	Wynik powtórnego wyszukiwania (01.04.2011 – 31.05.2012)
1.	boceprevir	■	■
2.	"Sch 503034"	■	■
3.	"Sch503034"	■	■
4.	"Sch-503034"	■	■
5.	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-((((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"	■	■
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	■	■
Data przeszukania:		13 kwietnia 2011	25 wrzesień 2012

Tabela 33.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik pierwotnego wyszukiwania	Wynik powtórnego wyszukiwania (01.04.2011 – 31.05.2012)
1.	boceprevir	■	■
2.	"Sch 503034"	■	■
3.	"Sch503034"	■	■
4.	"Sch-503034"	■	■
5.	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-((((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"	■	■
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	■	■

7.	#6 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'dosage schedule comparison'/de OR 'drug dose comparison'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it)	■	■
Data przeszukania:		13 kwietnia 2011	25 wrzesień 2012

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie	Wynik pierwotnego wyszukiwania	Wynik powtórnego wyszukiwania (od 2011 r.)
1.	boceprevir	■	■
2.	"Sch 503034"	■	■
3.	"Sch503034"	■	■
4.	"Sch-503034"	■	■
5.	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"	■	■
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	■	■
Data przeszukania:		13 kwietnia 2011	25 wrzesień 2012

Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
Trip Database	A: (boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C" (przeszukanie z zastosowaniem filtra "systematic review") B: boceprevir	■	23.03.2011
National Guideline Clearinghouse (NGC)	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	24.03.2011
Clinical Trial Register (ClinicalTrials.gov)	Conditions: hepatitis C Interventions: boceprevir OR interferon	■	23.03.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
ClinicalStudyResults	boceprevir	■	23.03.2011
NICE (NHS evidence)	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
National Library of Medicine (NLM)	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
Australian National Health and Medical Research Council: Clinical Practice Guidelines	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
Canadian Medical Association: Infobase: Clinical Practice Guidelines (Cma.ca)	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	24.03.2011
National Library of Guidelines Specialist Library (NLH)	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
New Zealand Guidelines Group	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
EASL – European Association for the Study of the Liver	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
AASLD – American Association for the Study of the Liver Disease	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
GESA – Gastroenterological Society of Australia	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CASL/ACEF Canadian Association for the Study of the Liver	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	24.03.2011
INAHTA (wraz z bazami 45 instytucji stowarzyszonych w INAHTA)			
AETMIS – Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
Age.na.s – The agency for Regional Healthcare	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
AHTA – Adelaide Health Technology Assessment	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
AHTAPol – Agency for Health Technology Assessment in Poland	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
AVALIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CDE – Center for Drug Evaluation	brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania oraz brak publikacji na stronie instytucji	■	23.03.2011
CEDIT – Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CNHTA – Committee for New Health Technology Assessment	brak strony internetowej	■	23.03.2011
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
CVZ – College voor Zorgverzekeringen	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
DACEHTA – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
DSI – Danish Institute for Health Services Research	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
ETESA – Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile	brak strony internetowej	■	23.03.2011
FinOHTA – Finnish Office for Health Care Technology Assessment	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
GÖG – Gesundheit Österreich GmbH	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
GR – Gezondheidsraad	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
HAS – Haute Autorité de Santé	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
HIQA – Health Information and Quality Authority	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
HITAP – Health Intervention and Technology Assessment Program	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
HSAC – Health Services Assessment Collaboration	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
ICTAHC – Israel Center for Technology Assessment in Health Care	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	boceprevir, interferon, hepatitis C	■	23.03.2011
IHE – Institute of Health Economics	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
LBI of HTA – Ludwig Boltzmann Institut für Health Technonoly Assessment	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
MaHTAS – Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia	brak strony internetowej	■	23.03.2011
MAS – Medical Advisory Secretariat	boceprevir, interferon, "hepatitis C" (przeszukanie z zastosowaniem filtra tematycznego "health")	■	23.03.2011
MSAC – Medicare Services Advisory Committee	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
MTU-SFOPH – Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health	boceprevir, interferon, "hepatitis C" (przeszukanie z zastosowaniem filtra „aktuell”)	■	23.03.2011
NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
NHS QIS – Quality Improvement Scotland	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
NHSC – National Horizon Scanning Centre	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
NOKC – Norwegian Knowledge Centre for Health Services	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
UETS – Unidad de evaluación Tecnologías Sanitarias	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	■	23.03.2011
UVT – HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011
VASPVT – State Health Care ACCgReditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
VATAP – VA Technology Assessment Program	(boceprevir OR interferon) AND "hepatitis C"	■	23.03.2011
ZonMw – The Medical and Health Research Council of The Netherlands	boceprevir, interferon, "hepatitis C"	■	23.03.2011

14.2. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 36.
Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena wg skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

14.3. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 37.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

14.4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 38.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

14.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 39.
Charakterystyka badania RESPOND-2

RESPOND-2			
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej leczonych z genotypem 1 HCV			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Wiek ≥ 18 r.z., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniej leczeni IFN przez okres ≥ 12 tyg. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem choroby, wyrównana choroba wątroby		Koinfekcja HBV, HIV, jakiegokolwiek inne kliniczne powody mogące być przyczyną choroby wątroby, niewyrównana choroba wątroby, niekontrolowana cukrzyca, poważne choroby psychiczne lub nadużywanie substancji aktywnych	
Charakterystyka populacji		PR48	PR4/PRB44
		PR4/PRB32+PR12	
Liczba pacjentów		80	161
Wiek w latach [średnia]		52,9	52,3
Mężczyźni (% pacjentów)		73	70
Rasa czarna (% pacjentów)		15	12
BMI [kg/m ²] ^a		28,2 (4,3)	28,2 (4,6)
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	58	60
	1b	43	38

RESPOND-2				
	Nie określono (brak danych)	0	2	1
HCV RNA >800 000 IU/ml (% pacjentów)		81	88	91
ALT >1xULN (% pacjentów)		69	71	67
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)				
0-2		76	74	72
3-4		19	19	20
Nie określono (brak danych)		5	7	8
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)				
PegIFNa2a		53	42	49
PegIFNa2b		48	58	51
Schematy leczenia				
Leki i dawkowanie		PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej, boceprewir 800 mg tid.		
Schemat PR48 (grupa kontrolna)		PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg.		
Schemat PR4/PRB44		PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.		
Schemat PR4/PRB32+PR12		PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 32 tyg., po czym w zależności od odpowiedzi na leczenie zakończenie terapii lub PegIFNa2b + RBV przez 12 tyg.		
Okres leczenia [tyg.]		36 lub 48		
Okres obserwacji [tyg.]		24 lub 36		
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR48	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12
z okresu wprowadzenia	AE:	1	1	2
	Inne powody	1	-	2
z okresu leczenia	Ogółem	69	34	32
	AE	1	12	6
	Nieskuteczność	61	18	22
	Inne powody	6	4	4
z okresu obserwacji	Bez obserwacji	1	1	3
	Przerwanie	3	4	3

RESPOND-2	
	obserwacji
Metodyka	
Randomizacja	TAK
Metoda randomizacji	prawiłowa (automatyczny system głosowy)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK
Pojedyncze zaślepienie	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne
Metoda analizy wyników	
pierwszorzędowy punkt końcowy	ITT/mITT ^b
skuteczność	ITT/mITT ^b
bezpieczeństwo	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi
Przyczyny utraty z badania	Opis niejasny
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna i Europa)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	4
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia ○ Płeć ○ Wiek ○ Masa ciała ○ BMI ○ Poziom płytek krwi ○ Stłuszczenie wątroby ○ Marskość wątroby ○ Podtyp HCV ○ Wcześniej stosowany PegIFNα ○ Historia wcześniejszego leczenia ○ Poziom ALT ○ Stosowanie statyn ○ Genotyp rs12979860 IL-28B ○ Stopień zwłóknienia wątroby 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem • Utrata z okresu obserwacji • Wycofanie zgody na udział w badaniu • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Anemia ○ Sucha skóra ○ Zaburzenia smaku ○ Wysypka • Zdarzenia hematologiczne <ul style="list-style-type: none"> ○ Poziom neutrofilii ○ Użycie czynników wzrostu granulocytów ○ Poziom hemoglobiny ○ Transfuzja erytrocytów ○ Użycie erytropoetyny • Ciężkie działania niepożądane • Działania niepożądane zagrażające życiu • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

RESPOND-2	
<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) Nawrót choroby Przełom wirusologiczny Odpowiedź na interferon Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu okresu leczenia Wykrywalność HCV RNA w surowicy w co dwa tygodnie do 12 tygodnia, oraz w 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48 tygodniu okresu leczenia Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 4, 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych Zgon
Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)	

a) Nie podano rodzaju zmiennej. b) Analiza mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Tabela
Charakterystyka badania SPRINT-1

40.

SPRINT-1						
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV						
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
Pacjenci z przewlekłym WZW-C potwierdzonym biopsją w ciągu ostatnich 5 lat, o genotypie 1, nieleczeni przeciwwirusowo, wiek 18-60 lat, minimalne wartości hemoglobiny 130 g/l u mężczyzn i 120 g/l u kobiet; neutrofilii $1,5 \times 10^9/l$; płytek krwi $100 \times 10^9/l$; bilirubina, albumina oraz kreatynina w zakresie normy			Historia choroby: niewyrównanej marskości wątroby, infekcji HIV, transplantacji narządów, choroby wątroby, choroby sercowo-naczyniowej, choroby psychicznej, napady drgawkowe, hemoglobinopatii, hemofilii, słabo kontrolowanej cukrzycy, choroby autoimmunologicznej			
Charakterystyka populacji	PR48	PR4/PRB24	PR4/PRB44	PRB28	PRB48	
Liczba pacjentów	104	103	103	107	103	
Wiek w latach [średnia(SD)]	48,3 (6,9)	47,7 (7,4)	47,6 (8,3)	46,4 (8,0)	46,7 (8,8)	
Mężczyźni (% pacjentów)	67	50	56	59	61	
Rasa czarna (% pacjentów)	15	15	15	17	14	
Waga w kg [średnia(SD)]	83,4 (16,2)	79,9 (14,2)	78,4 (16,5)	83,4 (17,3)	80,0 (19,4)	
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	51	51	58	63	53
	1b	40	36	34	28	35
	Nie określono	9	13	8	9	12
HCV RNA >600 000 IU/ml (% pacjentów)	90	87	90	92	91	
Marskość wątroby (% pacjentów)	8	7	6	7	9	

SPRINT-1						
Schematy leczenia						
Leki i dawkowanie	PegIFNa2b: 1,5 µg/kg; RBV: 800–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, boceprewir 800 mg tid					
Schemat PR48 (grupa kontrolna)	PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg.					
Schemat PRB28	PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 28 tyg.					
Schemat PRB48	PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 48 tyg.					
Schemat PR4/PRB24	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 24 tyg.					
Schemat PR4/PRB44	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.					
Okres leczenia [tyg.]	28 lub 48					
Okres obserwacji [tyg.]	24					
Przerwanie leczenia (% pacjentów)	PR48	PR4/PRB24	PR4/PRB44	PRB28	PRB48	
Z okresu wprowadzenia i leczenia	Ogółem	50	26	26	28	39
	AE	8	15	9	11	19
	Zdefiniowane przez protokół zdarzenie kliniczne	35	4	5	7	12
	Wycofanie zgody	3	4	5	8	4
	Niezgodność leczenia z protokołem	3	1	-	1	3
	Utrata z badania	2	3	6	1	1
Z okresu obserwacji	Nie uczestniczyli	7	7	12	7	7
	Przerwanie obserwacji	3	11	2	15	5
	Utrata z badania	0	8	1	11	3
Metodyka						
Randomizacja	TAK					
Metoda randomizacji	Prawidłowa (kody generowane komputerowo)					
Ukrycie kodu randomizacji	TAK					
Pojedyncze zaślepienie	NIE					

SPRINT-1	
Podwójne zaślepienie	NIE
Zaślepienie osób oceniających wyniki	NIE
Metoda analizy wyników	
pierwszorzędowy punkt końcowy	ITT/mITT ^a
skuteczność	ITT/mITT ^a
bezpieczeństwo	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi
Przyczyny utraty z badania	Opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Europa)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	3
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Płeć ○ Poziom płytek krwi ○ Marskość wątroby ○ Podtyp HCV ○ Poziom glukozy na czczo ○ Wyjściowy poziom wirerii ○ Poziom hemoglobiny ○ Użycie erytropoetyny • Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) • Szybka odpowiedź wirusologiczna • Nawrót choroby • Przełom wirusologiczny • Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 4, 8, 12, 24, 48 tygodniu okresu leczenia 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia ogółem • Utrata z okresu obserwacji • Wycofanie zgody na udział w badaniu • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych • Przerwanie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych • Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych • Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmęczenie ○ Ból głowy ○ Nudności ○ Anemia ○ Gorączka ○ Dreszcze ○ Zaburzenia smaku ○ Bezsenna ○ Łysienie ○ Biegunka ○ Objawy grypopodobne ○ Bóle stawów ○ Drgawki ○ Wymioty ○ Obniżony apetyt ○ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia • Zdarzenia hematologiczne <ul style="list-style-type: none"> ○ Nueutropenia ○ Poziom neutrofilii ○ Poziom hemoglobiny ○ Transfuzja erytrocytów ○ Użycie erytropoetyny ○ Poziom płytek krwi

SPRINT-1
Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)

a) Analiza mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Tabela 41.
Charakterystyka badania SPRINT-2

SPRINT-2				
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Wiek ≥ 18 r.ż., przewlekła infekcja HCV o genotypie 1, pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo, waga 40–125 kg, HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml		Inne choroby wątroby lub aktywna choroba nowotworowa, niewyrównana marskość wątroby, niewydolność nerek, koinfekcja HIV/HBV, ciąża i karmienie piersią		
Charakterystyka populacji		PR48	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20
Liczba pacjentów		363	366	368
Wiek w latach [średnia(SD)]		49 (10)	49 (9)	50 (9)
Mężczyźni (% pacjentów)		57	60	62
Rasa czarna (% pacjentów)		14	15	14
Waga w kg [średnia(SD)]		80 (16)	82 (17)	82 (17)
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	63	65	64
	1b	33	32	34
	Nie określono (brak danych)	4	3	3
HCV RNA $>800\ 000$ IU/ml (% pacjentów)		85	86	85
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)				
0–2		90	86	87
3–4		7	11	9
Nie określono (brak danych)		3	3	4
Schematy leczenia				
Leki i dawkowanie		PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej (rano i wieczorem), boceprewir 800 mg tid.		
Schemat PR48 (grupa kontrolna)		PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg.		

SPRINT-2			
Schemat PR4/PRB44		PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.	
Schemat PR4/PRB24+PR20		PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 24 tyg., po czym w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie zakończenie terapii lub PegIFNa2b + RBV przez 20 tyg.	
Okres leczenia [tyg.]		28 lub 48	
Okres obserwacji [tyg.]		24 do 44	
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR48	PR4/PRB44
Z okresu wprowadzenia		5	3
Z okresu leczenia	Ogółem	56	40
	AE	16	16
	Brak skuteczności	30	10
Z okresu obserwacji		26	10
Metodyka			
Randomizacja		TAK	
Metoda randomizacji		prawidłowa (automatyczny system głosowy)	
Ukrycie kodu randomizacji		TAK	
Pojedyncze zaślepienie		TAK	
Podwójne zaślepienie		TAK	
Zaślepienie osób oceniających wyniki		Niejasne	
Metoda analizy wyników			
pierwszorzędowy punkt końcowy		ITT/mITT	
skuteczność		ITT/mITT	
bezpieczeństwo		ITT	
Zaprojektowane w celu wykazania		Przewagi (<i>superiority</i>)	
Przyczyny utraty z badania		Opis niejasny	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM		IIA	
Ocena w skali Jadad		4	
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu			

SPRINT-2	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia ○ Obecność HCV RNA w 4. tyg leczenia ○ Obecność HCV RNA w 8. tyg leczenia ○ Obecność HCV RNA pomiędzy 4. oraz 24. tyg leczenia ○ Genotyp rs12979860 IL-28B ○ Stopień zwłóknienia wątroby • Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) • Nawrót choroby • Odpowiedź na interferon • Wykrywalność lub spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu • Wykrywalność HCV RNA w surowicy <ul style="list-style-type: none"> ○ w 8 tygodniu okresu leczenia ○ pomiędzy 8 a 24 tygodniem okresu leczenia ○ w 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem • Utrata z okresu obserwacji • Wycofanie zgody na udział w badaniu • Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmęczenie ○ Ból głowy ○ Nudności ○ Anemia ○ Gorączka ○ Dreszcze ○ Zaburzenia smaku ○ Bezsenność • Zdarzenia hematologiczne <ul style="list-style-type: none"> ○ Poziom neutrofilii ○ Użycie czynników wzrostu granulocytów ○ Poziom hemoglobiny ○ Transfuzja erytrocytów ○ Użycie erytropoetyny • Ciężkie działania niepożądane • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych • Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych • Zgon • Oporność na boceprewir
Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)	

Tabela 42.
Charakterystyka badania P05685

P05685		
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Wiek ≥ 18 r.z., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniej leczeni IFN przez okres ≥ 12 tyg. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem choroby, wyrównana choroba wątroby	bd	
Charakterystyka populacji	PR48	PR4/PRB44
Liczba pacjentów	67	134
Wiek w latach [średnia(SD)]	53	52
Mężczyźni (% pacjentów)	64	72
Rasa czarna (% pacjentów)	12	9
BMI [średnia(SD)]	29 (4,6)	28 (4,5)

P05685			
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	57	56
	1b	40	41
	Nie określono (brak danych)	1	3
HCV RNA >800 000 IU/ml (% pacjentów)		81	75
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)			
3-4		22	24
Schematy leczenia			
Leki i dawkowanie		PegIFNα2a: 180 µg/tydz.; RBV: 1000-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej (rano i wieczorem), boceprewir 800 mg tid.	
Schemat PR48 (grupa kontrolna)		PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg.	
Schemat PR4/PRB44		PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNα2a + RBV + boceprewir przez 44 tyg.	
Okres leczenia [tyg.]		48	
Okres obserwacji [tyg.]		24	
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR48	PR4/PRB44
Z okresu wprowadzenia		bd	
Z okresu leczenia ^a	Ogółem	70	41
	AE	4	17
	Brak skuteczności	64	16
	Utrata z badania	0	1
Z okresu obserwacji ^a	Ogółem	57	8
	Wycofanie zgody i poddanie się innemu leczeniu	49	2
	Utrata z badania	3	1
Metodyka			
Randomizacja		TAK	
Metoda randomizacji		Niejasne	
Ukrycie kodu randomizacji		Niejasne	

P05685	
Pojedyncze zaślepienie	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne
Metoda analizy wyników	
pierwszorzędowy punkt końcowy	ITT
skuteczność	ITT
bezpieczeństwo	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>)
Przyczyny utraty z badania	Opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	Nie oceniano
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) • Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) • Wczesna odpowiedź wirusologiczna • Nawrót choroby • Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu • Wykrywalność HCV RNA w surowicy <ul style="list-style-type: none"> ○ W 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, i 42 tygodniu okresu interwencji ○ W 4, 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anemia ○ Neutropenia ○ Biegunka ○ Zaburzenia smaku ○ Astenia ○ Zmęczenie ○ Objawy grypopodobne ○ Nadwrażliwość ○ Obniżony apetyt ○ Ból głowy ○ Bezsenność ○ Kaszel ○ Dusznosci ○ Wysypka • Ciężkie działania niepożądane • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych • Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych • Zgon
Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)	

a) Niektórzy pacjenci przerywający leczenie uczestniczyli w okresie *follow-up*.

14.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

14.6.1. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności

Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Tabela 43.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

Schemat leczenia/ (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
SVR								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	58/107 (54)	39/104 (38)	0,013	1,45 [1,07, 1,96]	0,17 [0,03; 0,30]	5,99 [3,34, 28,98]	3/5
	SPRINT-1	69/103 (67)	39/104 (38)	<0,0001	1,79 [1,35, 2,37]	0,29 [0,16; 0,42]	3,39 [2,35, 6,06]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	58/103 (56)	39/104 (38)	0,005	1,50 [1,11, 2,03]	0,19 [0,05; 0,32]	5,32 [3,11, 18,33]	3/5
	P05685	86/134 (64)	14/67(21)	<0,0001	3,07 [1,90; 4,98]	0,43 [0,31; 0,56]	2,31 [1,79, 3,27]	-
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	107/161 (66)	17/80 (21)	<0,001	3,13 [2,02; 4,84]	0,45 [0,34; 0,57]	2,21 [1,76, 2,97]	4/5
	SPRINT-1	77/103(75)	39/104 (38)	<0,0001	1,99 [1,52; 2,62]	0,37 [0,25; 0,50]	2,68 [2,01, 4,04]	3/5
	SPRINT-2	242/366 (66)	137/363 (21)	<0,001	1,75 [1,51; 2,04]	0,28 [0,21; 0,35]	3,52 [2,83, 4,67]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	95/162 (59)	17/80 (21)	<0,001	2,76 [1,78, 4,29]	0,37 [0,26; 0,49]	2,67 [2,04, 3,90]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NIH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	233/368 (63)	137/363 (38)	<0,001	1,68 [1,44, 1,96]	0,26 [0,19, 0,33]	3,91 [3,07, 5,39]	4/5
EOT								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	84/107 (79)	53/104 (51)	<0,01	1,54 [1,24, 1,91]	0,28 [0,15, 0,40]	3,63 [2,51, 6,59]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	76/103 (74)	53/104 (51)	<0,01	1,45 [1,16, 1,81]	0,23 [0,10, 0,36]	4,38 [2,81, 10,00]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	79/103 (77)	53/104 (51)	<0,01	1,51 [1,21, 1,87]	0,26 [0,13, 0,38]	3,89 [2,61, 7,62]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	99/134 (74)	28/67 (42)	-	1,77 [1,31; 2,39]	0,32 [0,18, 0,46]	3,12 [2,17, 5,51]	-
	RESPOND-2	124/161 (77)	25/80 (31)	-	2,46 [1,76; 3,45]	0,46 [0,34, 0,58]	2,18 [1,73, 2,97]	4/5
	SPRINT-1	81/103 (79)	53/104 (51)	<0,01	1,54 [1,25, 1,91]	0,28 [0,15, 0,40]	3,61 [2,49, 6,57]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	SPRINT-2	277/366 (76)	191/363 (53)	<0,001	1,44 [1,28; 1,61]	0,23 [0,16, 0,30]	4,34 [3,35, 6,13]	4/5
	RESPOND-2	114/162 (70)	25/80 (31)	-	2,25 [1,60; 3,16]	0,39 [0,27, 0,51]	2,56 [1,94, 3,74]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	261/368 (71)	191/363 (53)	<0,001	1,35 [1,20; 1,52]	0,18 [0,11, 0,25]	5,46 [3,96, 8,78]	4/5
Nawrót choroby								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/80 (30)	12/50 (24)	NS	1,25 [0,69; 2,27]	0,06 [-0,10; 0,22]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/71 (7)	12/50 (24)	0,0079	0,29 [0,11; 0,78]	-0,17 [-0,30; -0,04]	5,90 [3,31; 26,97]	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad	
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	18/75 (24)	12/50 (24)	NS	1,00 [0,53, 1,89]	0,00 [-0,15; 0,15]	NS	3/5	
	P05685	11/95 (12)	7/21 (33)	-	0,35 [0,15, 0,79]	-0,22 [-0,43; -0,01]	4,60 [2,33, 169,30]	-	
		RESPOND-2	14/121 (12)	8/25 (32)	-	0,36 [0,17, 0,77]	-0,20 [-0,40; -0,01]	4,89 [2,53, 78,33]	4/5
	PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	2/67 (3)	12/50 (24)	0,0002	0,12 [0,03, 0,53]	-0,21 [-0,34; -0,08]	4,76 [2,98, 11,77]	3/5
		SPRINT-2	24/265 (9)	39/176 (22)	<0,001	0,41 [0,26, 0,65]	-0,13 [-0,20; -0,06]	7,63 [4,96, 16,50]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	17/111 (15)	8/25 (32)	-	0,48 [0,23, 0,98]	-0,17 [-0,36, 0,03]	NS	4/5	
	SPRINT-2	24/257 (9)	39/176 (22)	<0,001	0,42 [0,26, 0,67]	-0,13 [-0,20, -0,06]	7,80 [5,02, 17,46]	4/5	
Przełom wirusologiczny									
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	7/107 (7)	0/104 (0)	<0,01	14,58 [0,84, 252,13]	0,07 [0,02, 0,12]	15,29 [8,69, 63,69]	3/5	
	SPRINT-1	12/103 (12)	0/104 (0)	<0,01	25,24 [1,51, 420,78]	0,12 [0,05, 0,18]	8,58 [5,54, 19,00]	3/5	
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	4/103 (4)	0/104 (0)	-	9,09 [0,50, 166,66]	0,04 [-0,002, 0,08]	NS	3/5	
	RESPOND-2	7/161 (4)	1/80 (1)	-	3,48 [0,44, 27,79]	0,03 [-0,01, 0,07]	NS	4/5	
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	0/104 (0)	-	11,11 [0,62, 198,30]	0,05 [0,004, 0,09]	20,60 [10,69, 280,86]	3/5	
	RESPOND-2	9/162 (6)	1/80 (1)	-	4,44 [0,57, 34,47]	0,04 [0,0002, 0,09]	23,23 [11,64, 5092,62]	4/5	

14.6.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 44. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Działania niepożądane ogółem								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	134/134 (100)	67/67 (100)	-	1,00 [0,98; 1,03]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	-
	RESPOND-2	161/161 (100)	77/80 (96)	0,04	1,04 [0,99; 1,09]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	4/5
	SPRINT-2	364/366 (99)	356/363 (98)	-	1,01 [0,998; 1,03]	0,01 [-0,002; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	365/368 (99)	356/363 (98)	-	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5
	RESPOND-2	160/162 (99)	77/80 (96)	0,34	1,03 [0,98; 1,08]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS	4/5
Ciężkie działania niepożądane								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	18/134 (13)	7/67 (10)	-	1,29 [0,56; 2,93]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	-
	RESPOND-2	23/161 (14)	4/80 (5)	0,03	2,86 [1,02; 7,98]	0,09 [0,02; 0,16]	10,77 [6,06; 48,24]	4/5
	SPRINT-2	45/366 (12)	31/363 (9)	-	1,44 [0,93; 2,22]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	16/162 (10)	4/80 (5)	0,23	1,98 [0,68; 5,72]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	42/368 (11)	31/363 (9)	-	1,34 [0,86, 2,08]	0,03 [-0,01, 0,07]	NS	4/5
AE zagrażające życiu								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	0,17	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	4/363 (1)	-	0,99 [0,25; 3,94]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	5/368 (1)	4/363 (1)	0,31	1,23 [0,33; 4,56]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	4/162 (2)	0/80 (0)	-	4,47 [0,24; 82,06]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	4/5
Przerwanie leczenia ogółem								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	30/107 (28)	16/104 (15)	0,026	1,82 [1,06; 3,14]	0,13 [0,02; 0,24]	7,90 [4,23; 59,72]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	40/103 (39)	16/104 (15)	0,0001	2,52 [1,51; 4,21]	0,23 [0,12; 0,35]	4,26 [2,85; 8,50]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	16/104 (15)	0,055	1,70 [0,98; 2,97]	0,11 [-0,001; 0,22]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	16/104 (15)	0,055	1,70 [0,98; 2,97]	0,11 [-0,001; 0,22]	NS	3/5
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	12/107 (11)	8/104 (8)	-	1,46 [0,62; 3,42]	0,04 [-0,04; 0,11]	NS	3/5
PRB48	SPRINT-1	20/103 (19)	8/104 (8)	-	2,52 [1,16; 5,47]	0,12 [0,03; 0,21]	8,53 [4,78; 39,55]	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
(48/24)								
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	15/103 (15)	8/104 (8)	-	1,89 [0,84, 4,27]	0,07 [-0,02, 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	23/134 (17)	3/67 (4)	-	3,83 [1,19; 12,31]	0,13 [0,05; 0,21]	7,88 [4,82; 21,71]	-
	RESPOND-2	20/161 (12)	2/80 (3)	0,02	4,97 [1,19, 20,73]	0,10 [0,04, 0,16]	10,08 [6,23, 26,42]	4/5
	SPRINT-1	9/103 (9)	8/104 (8)	-	1,14 [0,46, 2,83]	0,01 [-0,06, 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	60/366 (16)	57/363 (16)	-	1,04 [0,75, 1,46]	0,01 [-0,05, 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	45/368 (12)	57/363 (16)	-	0,78 [0,54, 1,12]	-0,03 [-0,08, 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	13/162 (8)	2/80 (3)	0,15	3,21 [0,74; 13,88]	0,06 [0,001; 0,11]	18,10 [9,15; 830,44]	4/5
Przerwanie leczenia z powodu SAE								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	6/107 (6)	3/104 (3)	-	1,94 [0,50; 7,57]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	3/104 (3)	-	3,03 [0,84; 10,87]	0,06 [-0,005; 0,12]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	6/103 (6)	3/104 (3)	-	2,02 [0,52; 7,86]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	3/104 (3)	-	1,01 [0,21; 4,89]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	56/107 (52)	30/104 (29)	-	1,81 [1,28; 2,58]	0,23 [0,11; 0,36]	4,26 [2,75; 9,41]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	58/103 (56)	30/104 (29)	-	1,95 [1,38; 2,76]	0,27 [0,15; 0,40]	3,64 [2,47; 6,89]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	57/103 (55)	30/104 (29)	-	1,92 [1,35; 2,72]	0,26 [0,14; 0,39]	3,77 [2,53; 7,39]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	58/134 (43%)	15/67 (22%)	-	1,93 [1,19; 3,14]	0,21 [0,08; 0,34]	4,79 [2,95; 12,73]	-
	RESPOND-2	53/161 (33)	11/80 (14)	0,002	2,39 [1,33; 4,33]	0,19 [0,09; 0,30]	5,22 [3,37; 11,50]	4/5
	SPRINT-1	66/103 (64)	30/104 (29)	-	2,22 [1,59; 3,10]	0,35 [0,23; 0,48]	2,84 [2,09; 4,44]	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	129/366 (35)	94/363 (26)	-	1,36 [1,09; 1,70]	0,09 [0,03; 0,16]	10,69 [6,25; 37,07]	4/5
	SPRINT-2	146/368 (40)	94/363 (26)	-	1,53 [1,24; 1,90]	0,14 [0,07; 0,21]	7,26 [4,88; 14,19]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	47/162 (29)	11/80 (14)	0,01	2,11 [1,16; 3,84]	0,15 [0,05; 0,26]	6,55 [3,91; 20,09]	4/5
Zgon								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	2/134 (1)	0/67 (0)	-	2,52 [0,12; 51,73]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	-
	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	0,99	0,50 [0,01; 24,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	4/363 (1)	-	0,25 [0,03; 2,21]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	4/363 (1)	-	0,25 [0,03; 2,20]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	0,99	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Choroby układu krwiotwórczego i limfatycznego								
Anemia								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	60/107 (56)	35/104 (34)	-	1,67 [1,21; 2,29]	0,22 [0,09; 0,35]	4,46 [2,82; 10,70]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	54/103 (52)	35/104 (34)	-	1,56 [1,12; 2,16]	0,19 [0,06; 0,32]	5,33 [3,12; 18,10]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	55/103 (53)	35/104 (34)	-	1,59 [1,15; 2,20]	0,20 [0,07; 0,33]	5,06 [3,03; 15,37]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	67/134 (50)	22/67 (33)	-	1,52 [1,04; 2,23]	0,17 [0,03; 0,31]	5,83 [3,20; 32,37]	-
	RESPOND-2	74/161 (46)	16/80 (20)	<0,001	2,30 [1,44; 3,67]	0,26 [0,14; 0,38]	3,85 [2,66; 6,99]	4/5
	SPRINT-1	58/103 (56)	35/104 (34)	-	1,67 [1,22; 2,30]	0,23 [0,09; 0,36]	4,41 [2,79; 10,57]	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	179/366 (49)	107/363 (29)	<0,001	1,66 [1,37; 2,01]	0,19 [0,12; 0,26]	5,15 [3,79; 8,01]	4/5
	SPRINT-2	182/368 (49)	107/363 (29)	<0,001	1,68 [1,39; 2,03]	0,20 [0,13; 0,27]	5,01 [3,72; 7,67]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	70/162 (43)	16/80 (20)	<0,001	2,16 [1,35; 3,47]	0,23 [0,12; 0,35]	4,31 [2,87; 8,63]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Przerwanie leczenia z powodu anemii								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	0/107 (0)	0/104 (0)	-	nd	nd	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	-	nd	nd	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	-	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	1/134 (1)	0/67 (0)	-	1,51 [0,06; 36,60]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	-
	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	-	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	-	nd	nd	NS	3/5
	SPRINT-2	7/366 (2)	4/363 (1)	-	1,74 [0,51; 5,88]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	6/368 (2)	4/363 (1)	-	1,48 [0,42; 5,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	NS	4/5
Hemoglobina <8,5 g/dl								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	5/107 (5)	0/104 (0)	-	10,69 [0,60; 191,00]	0,05 [0,003; 0,09]	21,40 [1,08; 310,00]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	0/104 (0)	-	7,07 [0,37; 135,13]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	-	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	23/161 (14)	1/80 (1)	-	11,43 [1,57; 83,11]	0,13 [0,07; 0,19]	7,67 [5,27; 14,07]	4/5
	SPRINT-1	5/103 (5)	0/104 (0)	-	11,11 [0,62; 198,30]	0,05 [0,004; 0,09]	20,60 [10,69; 280,86]	3/5
	SPRINT-2	33/366 (9)	15/363 (4)	-	2,18 [1,21; 3,95]	0,05 [0,01; 0,08]	20,47 [11,82; 76,56]	4/5
	SPRINT-2	18/368 (5)	15/363 (4)	-	1,18 [0,61; 2,31]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	8/162 (5)	1/80 (1)	-	3,95 [0,50; 31,04]	0,04 [-0,004; 0,08]	NS	4/5
Hemoglobina 8,5-10 g/dl								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	52/107 (49)	25/104 (24)	-	2,02 [1,36; 3,00]	0,25 [0,12; 0,37]	4,07 [2,70; 8,32]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	45/103 (44)	25/104 (24)	-	1,82 [1,21; 2,73]	0,20 [0,07; 0,32]	5,09 [3,10; 14,22]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	50/103 (49)	25/104 (24)	-	2,02 [1,36; 3,00]	0,25 [0,12; 0,37]	4,08 [2,69; 8,45]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	56/161 (35)	19/80 (24)	-	1,46 [0,94; 2,29]	0,11 [-0,01; 0,23]	NS	4/5
	SPRINT-1	43/103 (42)	25/104 (24)	-	1,74 [1,15; 2,62]	0,18 [0,05; 0,30]	5,65 [3,30; 19,48]	3/5
	SPRINT-2	150/366 (41)	94/363 (26)	-	1,58 [1,28; 1,96]	0,15 [0,08; 0,22]	6,63 [4,58; 12,01]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	166/368 (45)	94/363 (26)	-	1,74 [1,42; 2,14]	0,19 [0,12; 0,26]	5,20 [3,85; 8,05]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	70/162 (43)	19/80 (24)	-	1,82 [0,49; 1,33]	0,19 [0,07; 0,32]	5,14 [3,17; 13,49]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Neutropenia								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	25/107 (23)	12/104 (12)	-	2,02 [1,08; 3,81]	0,12 [0,02; 0,22]	8,46 [4,56; 57,90]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	26/103 (25)	12/104 (12)	-	2,19 [1,17; 4,10]	0,14 [0,03; 0,24]	7,30 [4,15; 30,23]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	17/103 (17)	12/104 (12)	-	1,43 [0,72; 2,84]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	42/134 (31)	12/67 (18)	-	1,75 [0,99; 3,10]	0,13 [0,01; 0,26]	7,44 [3,92; 74,06]	-
	SPRINT-1	31/103 (30)	12/104 (12)	-	2,61 [1,42; 4,79]	0,19 [0,08; 0,29]	5,39 [3,41; 12,85]	3/5
	SPRINT-2	93/366 (25)	77/363 (21)	0,19	1,20 [0,92; 1,56]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	92/368 (25)	77/363 (21)	0,25	1,18 [0,90; 1,54]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5
Liczba neutrofilii 500-750/mm³								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	22/107 (21)	15/104 (14)	-	1,43 [0,78; 2,59]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	33/103 (32)	15/104 (14)	-	2,22 [1,29; 3,84]	0,18 [0,06; 0,29]	5,68 [3,46; 15,73]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	13/103 (13)	15/104 (14)	-	0,88 [0,44; 1,75]	-0,02 [-0,11; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	32/161 (20)	7/80 (9)	0,03	2,27 [1,05; 4,92]	0,11 [0,02; 0,20]	8,99 [5,03; 41,86]	4/5
	SPRINT-1	22/103 (21)	15/104 (14)	-	1,48 [0,82; 2,69]	0,07 [-0,03; 0,17]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	90/366 (25)	50/363 (14)	<0,001	1,79 [1,30; 2,44]	0,11 [0,05; 0,16]	9,25 [6,07; 19,39]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	87/368 (24)	50/363 (14)	<0,001	1,72 [1,25; 2,35]	0,10 [0,04; 0,15]	10,13 [6,46; 23,46]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	30/162 (19)	7/80 (9)	0,06	2,12 [0,97; 4,61]	0,10 [0,01; 0,18]	10,24 [5,44; 86,27]	4/5
Liczba neutrofilii <500/mm³								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	14/107 (13)	3/104 (3)	-	4,54 [1,34; 15,32]	0,10 [0,03; 0,17]	9,80 [5,76; 32,83]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	3/104 (3)	-	1,68 [0,41; 6,86]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	8/103 (8)	3/104 (3)	-	2,69 [0,73; 9,87]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	19/134 (14)	2/67 (3)	-	4,75 [1,14; 19,79]	0,11 [0,04; 0,18]	8,93 [5,44; 24,89]	-
	RESPOND-2	11/161 (7)	3/80 (4)	0,40	1,82 [0,52; 6,35]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-1	15/103 (15)	3/104 (3)	-	5,05 [1,51; 16,92]	0,12 [0,04; 0,19]	8,56 [5,21; 24,12]	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	29/366 (8)	16/363 (4)	0,06	1,80 [0,99; 3,25]	0,04 [0,0003; 0,07]	28,44 [14,29; 2862,02]	4/5
	SPRINT-2	21/368 (6)	16/363 (4)	0,50	1,29 [0,69; 2,44]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	10/162 (6)	3/80 (4)	0,55	1,65 [0,47; 5,82]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Liczba płytek krwi 25 000–50 000/mm³								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	4/107 (4)	0/104 (0)	–	8,75 [0,48; 160,52]	0,04 [-0,003; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	2/103 (2)	0/104 (0)	–	5,05 [0,25; 103,88]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	0/104 (0)	–	7,07 [0,37; 135,13]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	3/5
	SPRINT-2	13/366 (4)	5/363 (1)	0,09	2,58 [0,93; 7,16]	0,02 [-0,001; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	11/368 (3)	5/363 (1)	0,21	2,17 [0,76; 6,18]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
Liczba płytek krwi <25 000/mm³								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	0/107 (0)	0/104 (0)	–	0,97 [0,02; 48,55]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	0,99	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	0,99	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji (tyg.))	Badanie	Doceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe								
Biegunka								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	28/107 (26)	23/104 (22)	-	1,18 [0,73; 1,91]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	25/103 (24)	23/104 (22)	-	1,10 [0,67; 1,80]	0,02 [-0,09; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	23/104 (22)	-	1,19 [0,73; 1,92]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	34/134 (25)	5/67 (7)	-	3,40 [1,39; 8,29]	0,18 [0,08; 0,28]	5,58 [3,62; 12,16]	
	RESPOND-2	37/161 (23)	12/80 (15)	NS	1,53 [0,85; 2,77]	0,08 [-0,02; 0,18]	NS	4/5
	SPRINT-1	29/103 (28)	23/104 (22)	-	1,27 [0,79; 2,05]	0,06 [-0,06; 0,18]	NS	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	100/366 (27)	79/363 (22)	0,09	1,26 [0,97; 1,62]	0,06 [-0,01; 0,12]	NS	4/5
	SPRINT-2	80/368 (22)	79/363 (22)	0,99	1,00 [0,76; 1,32]	-0,0002 [-0,06; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	37/162 (23)	12/80 (15)	NS	1,52 [0,84; 2,76]	0,08 [-0,02; 0,18]	NS	4/5
Nudności								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	41/107 (38)	45/104 (43)	-	0,89 [0,64; 1,23]	-0,05 [-0,18; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	56/103 (54)	45/104 (43)	-	1,26 [0,95; 1,67]	0,11 [-0,02; 0,25]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	42/103 (41)	45/104 (43)	-	0,94 [0,68; 1,30]	-0,02 [-0,16; 0,11]	NS	3/5
	P06585	52/134 (39%)	18/67 (27%)	-	1,44 [0,92; 2,26]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS	-
	RESPOND-2	63/161 (39)	30/80 (38)	NS	1,04 [0,74; 1,47]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS	4/5
	SPRINT-1	48/103 (47)	45/104 (43)	-	1,08 [0,80; 1,46]	0,03 [-0,10; 0,17]	NS	3/5
	SPRINT-2	159/366 (43)	153/363 (42)	0,76	1,03 [0,87; 1,22]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	175/368 (48)	153/363 (42)	0,16	1,13 [0,96; 1,33]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	4/5
	RESPOND-2	71/162 (44)	30/80 (38)	NS	1,17 [0,84; 1,63]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS	4/5
Wymioty								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/107 (22)	5/104 (5)	-	4,67 [1,85; 11,76]	0,18 [0,09; 0,27]	5,67 [3,77; 11,48]	3/5
	SPRINT-1	25/103 (24)	5/104 (5)	-	5,05 [2,01; 12,68]	0,19 [0,10; 0,29]	5,14 [3,48; 9,78]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	15/103 (15)	5/104 (5)	-	3,03 [1,14; 8,03]	0,10 [0,02; 0,18]	10,25 [5,65; 55,59]	3/5
	SPRINT-1	17/103 (17)	5/104 (5)	-	3,43 [1,32; 8,96]	0,12 [0,03; 0,20]	8,55 [5,01; 29,13]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	72/366 (20)	57/363 (16)	0,17	1,25 [0,91; 1,72]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5
	SPRINT-2	75/368 (20)	57/363 (16)	0,10	1,30 [0,95; 1,77]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Dolegliwości bólowe								
Ból głowy								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	52/107 (49)	45/104 (43)	-	1,12 [0,84, 1,51]	0,05 [-0,08, 0,19]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	44/103 (43)	45/104 (43)	-	0,99 [0,72, 1,35]	-0,01 [-0,14, 0,13]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	41/103 (40)	45/104 (43)	-	0,92 [0,67, 1,27]	-0,03 [-0,17, 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	38/134 (28)	21/67 (31)	-	0,90 [0,58, 1,41]	-0,03 [-0,16, 0,10]	NS	
	RESPOND-2	62/161 (39)	38/80 (48)	NS	0,81 [0,60, 1,10]	-0,09 [-0,22, 0,04]	NS	4/5
	SPRINT-1	54/103 (52)	45/104 (43)	-	1,21 [0,91, 1,61]	0,09 [-0,04, 0,23]	NS	3/5
	SPRINT-2	167/366 (46)	153/363 (42)	0,37	1,08 [0,92, 1,28]	0,03 [-0,04, 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	168/368 (46)	153/363 (42)	0,37	1,08 [0,92, 1,28]	0,04 [-0,04, 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	67/162 (41)	38/80 (48)	NS	0,87 [0,65, 1,17]	-0,06 [-0,19, 0,07]	NS	4/5
Ból stawów								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	14/107 (13)	21/104 (20)	-	0,65 [0,35, 1,20]	-0,07 [-0,17, 0,03]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	21/104 (20)	-	1,01 [0,59, 1,73]	0,00 [-0,11, 0,11]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	22/103 (21)	21/104 (20)	-	1,06 [0,62; 1,80]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS	3/5
	RESPOND-2	36/161 (22)	11/80 (14)	NS	1,63 [0,88; 3,02]	0,09 [-0,01; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-1	19/103 (18)	21/104 (20)	-	0,91 [0,52; 1,60]	-0,02 [-0,12; 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	72/366 (20)	66/363 (18)	0,64	1,08 [0,80; 1,46]	0,01 [-0,04; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	69/368 (19)	66/363 (18)	0,85	1,03 [0,76; 1,40]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	4/5
	RESPOND-2	30/162 (19)	11/80 (14)	NS	1,35 [0,71; 2,55]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS	4/5
Ból mięśni								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	34/161 (21)	19/80 (24)	NS	0,89 [0,54; 1,46]	-0,03 [-0,14; 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-2	92/366 (25)	94/363 (26)	0,87	0,97 [0,76; 1,24]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	78/368 (21)	94/363 (26)	0,14	0,82 [0,63; 1,06]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	4/5
	RESPOND-2	45/162 (28)	19/80 (24)	NS	1,17 [0,73; 1,86]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	4/5
Dolegliwości skórne								
Wysypka								
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	31/134 (23)	5/67 (7)	-	3,10 [1,26; 7,61]	0,16 [0,06; 0,25]	6,38 [3,97; 16,25]	-
	RESPOND-2	22/161 (14)	4/80 (5)	0,05	2,73 [0,97; 7,66]	0,09 [0,02; 0,16]	11,54 [6,33; 65,52]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	88/366 (24)	83/363 (23)	0,73	1,05 [0,81; 1,37]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	93/368 (25)	83/363 (23)	0,49	1,11 [0,85; 1,43]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	27/162 (17)	4/80 (5)	0,01	3,33 [1,21; 9,20]	0,12 [0,04; 0,19]	8,57 [5,23; 23,81]	4/5
Łysienie								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	36/107 (34)	27/104 (26)	-	1,30 [0,85; 1,97]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	30/103 (29)	27/104 (26)	-	1,12 [0,72; 1,75]	0,03 [-0,09; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	30/103 (29)	27/104 (26)	-	1,12 [0,72; 1,75]	0,03 [-0,09; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	29/161 (18)	13/80 (16)	NS	1,11 [0,61; 2,01]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	27/104 (26)	-	1,31 [0,86; 2,00]	0,08 [-0,04; 0,20]	NS	3/5
	SPRINT-2	104/366 (28)	99/363 (27)	0,74	1,04 [0,82; 1,32]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	75/368 (20)	99/363 (27)	0,03	0,75 [0,57; 0,97]	-0,07 [-0,13; -0,01]	NNT = 14,51 [7,66; 136,31]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	42/162 (26)	13/80 (16)	NS	1,60 [0,91; 2,80]	0,10 [-0,01; 0,20]	NS	4/5
Świąd								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	31/161 (19)	14/80 (18)	NS	1,10 [0,62; 1,95]	0,02 [-0,09; 0,12]	NS	4/5
	SPRINT-2	94/366 (26)	98/363 (27)	0,74	0,95 [0,75; 1,21]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	87/368 (24)	98/363 (27)	0,31	0,88 [0,68; 1,12]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS	4/5
	RESPOND-2	30/162 (19)	14/80 (18)	NS	1,06 [0,60; 1,88]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS	4/5
Sucha skóra								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	36/161 (22)	6/80 (8)	0,004	2,98 [1,31; 6,78]	0,15 [0,06; 0,24]	6,73 [4,25; 16,09]	4/5
	SPRINT-2	86/366 (23)	66/363 (18)	0,08	1,29 [0,97; 1,72]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	67/368 (18)	66/363 (18)	0,99	1,00 [0,74; 1,36]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS	4/5
	RESPOND-2	34/162 (21)	6/80 (8)	0,009	2,80 [1,23; 6,39]	0,13 [0,05; 0,22]	7,41 [4,54; 20,14]	4/5
Objawy grypopodobne								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/107 (22)	25/104 (24)	-	0,93 [0,57; 1,52]	-0,02 [-0,13; 0,10]	NS	3/5
	SPRINT-1	19/103 (18)	25/104 (24)	-	0,77 [0,45; 1,30]	-0,06 [-0,17; 0,06]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	25/104 (24)	-	0,85 [0,51; 1,42]	-0,04 [-0,15; 0,08]	NS	3/5
	P06585	35/134 (26)	18/67 (27)	-	0,97 [0,60; 1,58]	-0,01 [-0,14; 0,12]	NS	-
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	37/161 (23)	20/80 (25)	NS	0,92 [0,57; 1,48]	-0,02 [-0,14; 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-1	15/103 (15)	25/104 (24)	-	0,61 [0,34; 1,08]	-0,09 [-0,20; 0,01]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	83/366 (23)	93/363 (26)	0,39	0,89 [0,68; 1,15]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	91/368 (25)	93/363 (26)	0,80	0,97 [0,75; 1,24]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	38/162 (23)	20/80 (25)	NS	0,94 [0,59; 1,50]	-0,02 [-0,13; 0,10]	NS	4/5
Dreszcze								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	31/107 (29)	35/104 (34)	-	0,86 [0,58; 1,29]	-0,05 [-0,17; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	33/103 (32)	35/104 (34)	-	0,95 [0,64; 1,41]	-0,02 [-0,14; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	31/103 (30)	35/104 (34)	-	0,89 [0,60; 1,33]	-0,04 [-0,16; 0,09]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	49/161 (30)	24/80 (30)	NS	1,01 [0,67; 1,53]	0,00 [-0,12; 0,13]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	35/104 (34)	-	1,01 [0,69; 1,48]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	3/5
	SPRINT-2	121/366 (33)	102/363 (28)	0,15	1,18 [0,94; 1,47]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	134/368 (36)	102/363 (28)	0,02	1,30 [1,05; 1,60]	0,08 [0,02; 0,15]	12,03 [6,64; 63,91]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	56/162 (35)	24/80 (30)	NS	1,15 [0,78; 1,71]	0,05 [-0,08; 0,17]	NS	4/5
Kaszel								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	25/134 (19)	14/67 (21)	-	0,89 [0,50; 1,60]	-0,02 [-0,14; 0,10]	NS	-

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Uczucie zmęczenia								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	65/107 (61)	57/104 (55)	-	1,11 [0,88, 1,40]	0,06 [-0,07, 0,19]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	51/103 (50)	57/104 (55)	-	0,90 [0,70, 1,17]	-0,05 [-0,19, 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	70/103 (68)	57/104 (55)	-	1,24 [0,996, 1,54]	0,13 [0,0001, 0,26]	7,60 [3,80, 8287,57]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	67/134 (50)	36/67 (54)	-	0,93 [0,70; 1,23]	-0,04 [-0,18; 0,11]	NS	-
	RESPOND-2	92/161 (57)	40/80 (50)	NS	1,14 [0,88, 1,48]	0,07 [-0,06, 0,21]	NS	4/5
	SPRINT-1	73/103 (71)	57/104 (55)	-	1,29 [1,04, 1,60]	0,16 [0,03, 0,29]	6,22 [3,44, 32,40]	3/5
	SPRINT-2	209/366 (57)	217/363 (60)	0,50	0,96 [0,85, 1,08]	-0,03 [-0,10, 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	196/368 (53)	217/363 (60)	0,09	0,89 [0,78, 1,01]	-0,07 [-0,14, 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	87/162 (54)	40/80 (50)	NS	1,07 [0,83, 1,40]	0,04 [-0,10, 0,17]	NS	4/5
Gorączka								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	28/107 (26)	35/104 (34)	-	0,78 [0,51; 1,18]	-0,07 [-0,20; 0,05]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	41/103 (40)	35/104 (34)	-	1,18 [0,83; 1,69]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	35/104 (34)	-	0,78 [0,51; 1,19]	-0,07 [-0,20; 0,05]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Bocoprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	47/161 (29)	17/80 (21)	NS	1,37 [0,85; 2,23]	0,08 [-0,03; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	35/104 (34)	-	1,01 [0,69; 1,48]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	3/5
	SPRINT-2	118/366 (32)	121/363 (33)	0,81	0,97 [0,79; 1,19]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	123/368 (33)	121/363 (33)	0,99	1,00 [0,82; 1,23]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	44/162 (27)	17/80 (21)	NS	1,28 [0,78; 2,09]	0,06 [-0,05; 0,17]	NS	4/5
Reakcja w miejscu podania								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	9/107 (8)	10/104 (10)	-	0,87 [0,37; 2,07]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	10/104 (10)	-	0,91 [0,39; 2,14]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	10/104 (10)	-	0,50 [0,18; 1,43]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	11/103 (11)	10/104 (10)	-	1,11 [0,49; 2,50]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	3/5
Inne								
Astenia								
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	30/134 (22)	12/67 (18)	-	1,25 [0,68; 2,28]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	-
	RESPOND-2	38/161 (24)	13/80 (16)	NS	1,45 [0,82; 2,57]	0,07 [-0,03; 0,18]	NS	4/5
	SPRINT-2	70/366 (19)	70/363 (19)	0,99	0,99 [0,74; 1,34]	-0,002 [-0,06; 0,06]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	55/368 (15)	70/363 (19)	0,14	0,78 [0,56; 1,07]	-0,04 [-0,10; 0,01]	NS	4/5
	RESPOND-2	30/162 (19)	13/80 (16)	-	1,14 [0,63; 2,06]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
Zaburzenia smaku								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	23/107 (21)	9/104 (9)	-	2,48 [1,21; 5,11]	0,13 [0,03; 0,22]	7,79 [4,48; 29,71]	3/5
	SPRINT-1	33/103 (32)	9/104 (9)	-	3,70 [1,87; 7,34]	0,23 [0,13; 0,34]	4,28 [2,95; 7,77]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	9/104 (9)	-	3,03 [1,50; 6,12]	0,18 [0,07; 0,28]	5,69 [3,62; 13,35]	3/5
	P05685	52/134 (39)	10/67 (15)	-	2,60 [1,41; 4,78]	0,24 [0,12; 0,36]	4,19 [2,80; 8,33]	-
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	72/161 (45)	9/80 (11)	<0,001	3,98 [2,10; 7,53]	0,33 [0,23; 0,44]	2,99 [2,28; 4,32]	4/5
	SPRINT-1	28/103 (27)	9/104 (9)	-	3,14 [1,56; 6,32]	0,19 [0,08; 0,29]	5,40 [3,49; 11,93]	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	156/366 (43)	64/363 (18)	<0,001	2,42 [1,88; 3,11]	0,25 [0,19; 0,31]	4,00 [3,18; 5,38]	4/5
	SPRINT-2	137/368 (37)	64/363 (18)	<0,001	2,11 [1,63; 2,74]	0,20 [0,13; 0,26]	5,10 [3,86; 7,52]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	69/162 (43)	9/80 (11)	<0,001	3,79 [1,99; 7,19]	0,31 [0,21; 0,42]	3,19 [2,40; 4,75]	4/5
	Bezsenność							
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	36/107 (34)	40/104 (38)	-	0,87 [0,61; 1,25]	-0,05 [-0,18; 0,08]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	40/103 (39)	40/104 (38)	-	1,01 [0,72; 1,42]	0,00 [-0,13; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	29/103 (28)	40/104 (38)	-	0,73 [0,49; 1,08]	-0,10 [-0,23; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	32/134 (24)	20/67 (30)	-	0,80 [0,50; 1,29]	-0,06 [-0,19; 0,07]	NS	
	RESPOND-2	47/161 (29)	16/80 (20)	NS	1,46 [0,89; 2,41]	0,09 [-0,02; 0,20]	NS	4/5
	SPRINT-1	41/103 (40)	40/104 (38)	-	1,03 [0,74; 1,45]	0,01 [-0,12; 0,15]	NS	3/5
	SPRINT-2	122/366 (33)	118/363 (33)	0,81	1,03 [0,83; 1,26]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	117/366 (32)	118/363 (33)	0,87	0,98 [0,79; 1,21]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	48/162 (30)	16/80 (20)	NS	1,48 [0,90; 2,44]	0,10 [-0,02; 0,21]	NS	4/5
Zawroty głowy								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	19/107 (18)	16/104 (15)	-	1,15 [0,63; 2,12]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	16/104 (15)	-	1,33 [0,73; 2,39]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	16/103 (16)	16/104 (15)	-	1,01 [0,53; 1,91]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	25/161 (16)	8/80 (10)	NS	1,55 [0,73; 3,29]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS	4/5
	SPRINT-1	14/103 (14)	16/104 (15)	-	0,88 [0,46; 1,72]	-0,02 [-0,11; 0,08]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	67/366 (18)	60/363 (17)	0,56	1,11 [0,81; 1,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	80/368 (22)	60/363 (17)	0,08	1,32 [0,97; 1,78]	0,05 [-0,005; 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	25/161 (16)	8/80 (10)	NS	1,55 [0,73; 3,29]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS	4/5
Obniżony apetyt								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	7/107 (7)	12/104 (12)	-	0,57 [0,23; 1,38]	-0,05 [-0,13; 0,03]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	17/103 (17)	12/104 (12)	-	1,43 [0,72; 2,84]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	14/103 (14)	12/104 (12)	-	1,18 [0,57; 2,42]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	27/134 (20)	12/67 (18)	-	1,13 [0,61; 2,08]	0,02 [-0,09; 0,14]	NS	-
	RESPOND-2	46/161 (29)	13/80 (16)	NS	1,76 [1,01; 3,06]	0,12 [0,02; 0,23]	8,12 [4,35; 60,89]	4/5
	SPRINT-1	12/103 (12)	12/104 (12)	-	1,01 [0,48; 2,14]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS	3/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	89/366 (24)	90/363 (25)	0,93	0,98 [0,76; 1,27]	-0,005 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-2	97/368 (26)	90/363 (25)	0,67	1,06 [0,83; 1,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	36/162 (22)	13/80 (16)	NS	1,37 [0,77; 2,43]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
Duszność								
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	25/134 (19)	17/67 (25)	-	0,74 [0,43; 1,26]	-0,07 [-0,19; 0,06]	NS	-
	RESPOND-2	40/161 (25)	13/80 (16)	NS	1,53 [0,87; 2,69]	0,09 [-0,02; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-2	84/366 (23)	59/363 (16)	0,03	1,41 [1,05; 1,91]	0,07 [0,01; 0,12]	14,93 [8,04; 104,62]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	68/368 (18)	59/363 (16)	0,44	1,14 [0,83; 1,56]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	4/5
	RESPOND-2	29/162 (18)	13/80 (16)	NS	1,10 [0,61; 2,00]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
Drażliwość								
PR4/PRB44 (48/24)	P06585	30/134 (22)	16/67 (24)	-	0,94 [0,55; 1,59]	-0,01 [-0,14; 0,11]	NS	-
	RESPOND-2	36/161 (22)	10/80 (13)	NS	1,79 [0,94; 3,42]	0,10 [0,002; 0,20]	10,14 [5,11; 595,65]	4/5
	SPRINT-2	83/366 (23)	86/363 (24)	0,79	0,96 [0,73; 1,25]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	81/368 (22)	86/363 (24)	0,60	0,93 [0,71; 1,21]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	4/5
	RESPOND-2	31/162 (19)	10/80 (13)	NS	1,53 [0,79; 2,96]	0,07 [-0,03; 0,16]	NS	4/5
Depresja								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	27/161 (17)	12/80 (15)	NS	1,12 [0,60; 2,09]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS	4/5
	SPRINT-2	69/366 (19)	79/363 (22)	0,36	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	83/368 (23)	79/363 (22)	0,86	1,04 [0,79; 1,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	20/162 (12)	12/80 (15)	NS	0,82 [0,42; 1,60]	-0,03 [-0,12; 0,07]	NS	4/5

Ciężkie działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Tabela 45.

Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych z podziałem na zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Choroby układu krwiotwórczego i limfatycznego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	-	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-2	5/366 (1)	2/363 (1)	-	2,48 [0,48; 12,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	4/368 (1)	2/363 (1)	-	1,97 [0,36; 10,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Anemia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	-	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	1/363 (<1)	-	3,97 [0,45; 35,32]	0,01 [-0,004; 0,02]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	3/368 (1)	1/363 (<1)	-	2,96 [0,31; 28,32]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Aplazja czerwonych krwinek								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Leukocytoza								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Leukopenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Neutropenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Pancytopenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Trombocytopenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	3/366 (1)	0/363 (0)	-	6,94 [0,36; 133,93]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby kardiologiczne								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	3/161 (2)	0/80 (0)	-	3,50 [0,18; 66,95]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	4/5
	SPRINT-2	2/366 (1)	2/363 (1)	-	0,99 [0,14; 7,00]	-0,00005 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	5/368 (1)	2/363 (1)	-	2,47 [0,48; 12,63]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Ostry zawał serca								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Migotanie przedsionków								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Trzepotanie przedsionków								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Nagłe zatrzymanie krążenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,008; 0,008]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zatrzymanie krążenia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia/ (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Choroba wieńcowa								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Niedrożność tętnicy wieńcowej								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Zawał mięśnia sercowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	0,50 [0,01; 24,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Tachykardia								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Dusznicza bolesna								
PR4/IPRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/IPRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Kardiomiopatia hipertroficzna								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Choroby naczyniowe								
PR4/IPRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	4/366 (1)	0/363 (0)	-	8,93 [0,48; 165,20]	0,01 [-0,001; 0,02]	NS	4/5
PR4/IPRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Hipotonia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,003 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Przełom nadciśnieniowy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zakrzepica naczyń kończyn								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,003 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zakrzepica żył głębokich								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (<1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Nadciśnienie								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby uszu i błędnika								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0, 12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Głuchota								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0, 12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby endokrynne								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Hipotyrydyzm								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Choroby oczu								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
	PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Neuropatia nerwu wzrokowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
	PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Obrzęk siatkówki								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	7/161 (4)	0/80 (0)	-	7,50 [0,43; 129,69]	0,04 [0,01; 0,08]	23,00 [12,49; 144,92]	4/5
	SPRINT-2	6/366 (2)	5/363 (1)	-	1,19 [0,37; 3,87]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	4/368 (1)	5/363 (1)	-	0,79 [0,21; 2,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Choroba wrzodowa								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Biegunka								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból brzucha								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,71]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Ból w dolnej części brzucha								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,0005; 0,01]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Hemoroidy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Krwotok z hemoroidów								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Krwotok z zylaków przełyku								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroba refluksowa przełyku								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Nudności								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Krwotok żołądkowo-jelitowy								
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Polipy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Przepuklina pękowa								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Wymioty								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	1/363 (<1)	-	1,98 [0,18; 21,78]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Wymioty fusowate								

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Ostre zapalenie trzustki								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie trzustki								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	2/363 (1)	-	0,20 [0,01; 4,12]	-0,01 [-0,01; 0,004]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	2/363 (1)	-	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,01; 0,004]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie wyrostka robaczkowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	3/161 (2)	0/80 (0)	-	3,50 [0,18; 66,95]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zespół jelita drażliwego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zespół Mallory'ego-Weissa								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Zaparcie								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Choroby ogólne i stany w miejscu podania								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	2/161 (1)	1/80 (1)	-	0,99 [0,09; 10,80]	-0,001 [-0,03; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	9/366 (2)	4/363 (1)	-	2,23 [0,69; 7,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	3/368 (1)	4/363 (1)	-	0,74 [0,17; 3,28]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	3/162 (2)	1/80 (1)	-	1,48 [0,16; 14,02]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	4/5
Obrzęk obwodowy								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Astenia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Dolegliwości w klatce piersiowej								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból w klatce piersiowej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	1/80 (1)	-	0,50 [0,03; 7,84]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	0/363 (0)	-	8,93 [0,48; 165,20]	0,01 [-0,001; 0,02]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	1/80 (1)	-	0,99 [0,09; 10,73]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	NS	4/5
Gorączka								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	NS	4/5
	SPRINT-2	3/366 (1)	2/363 (1)	-	1,49 [0,25; 8,85]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	2/363 (1)	-	0,49 [0,04; 5,42]	-0,003 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Złe samopoczucie								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Zmęczenie								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby wątrobowo-żółciowe								
PR4/IPRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	1/80 (1)	-	0,50 [0,03; 7,84]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	3/363 (1)	-	0,33 [0,03; 3,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	3/363 (1)	-	0,14 [0,01; 2,72]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS	4/5
PR4/IPRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5
Kamica żółciowa								
PR4/IPRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	1/80 (0)	-	0,17 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,01; 0,004]	nd	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	2/363 (1)	-	0,20 [0,01; 4,12]	-0,01 [-0,01; 0,004]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	2/363 (1)	-	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,01; 0,004]	NS	4/5
PR4/IPRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji) [tyg.]	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie pęcherzyka żółciowego o podłożu kamicyz								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie pęcherzyka żółciowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby układu immunologicznego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Sarkoidoza								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Infekcje, choroby pasożytnicze i inne choroby zapalne								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	5/161 (3)	1/80 (1)	-	2,48 [0,30; 20,91]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	4/5
	SPRINT-2	8/366 (2)	7/363 (2)	-	1,13 [0,42; 3,09]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	12/368 (3)	7/363 (2)	-	1,69 [0,67; 4,25]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	1/80 (1)	-	0,49 [0,03; 7,79]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
Nietypowa infekcja mykobakteryjna								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Bakteriemia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Infekcja w miejscu wkłucia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Infekcja stafylokokami								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Infekcja w miejscu cewnikowania								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Komplikacje pozabiegowe								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Tętniak żyłny								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Odoskrzelowe zapalenie płuc								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Pneumokokowe zapalenie płuc								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ropień								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Ropień okołoodbytniczy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zakażone ugryzienia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Zapalenie żołądka i jelit								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,015]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102,38]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5
Zapalenie błony śluzowej żołądka								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
(28–48/24–44)								
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie nagleśni								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	–	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Zapalenie drzewa oskrzelowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	–	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie górnych dróg oddechowych								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	–	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	–	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	–	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	–	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Zapalenie okrężnicy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie oskrzeli								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102, 38]	0,01 [-0,004; 0,015]	NS	4/5
Zapalenie skóry								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	1/363 (<1)	-	1,98 [0,18; 21,78]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,71]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
Zapalenie spojówek								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie uchyłków								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368(0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie zatok								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zapalenie żył								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	2/161 (1)	0/80 (0)	-	2,50 [0,12; 51,47]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	2/363 (1)	-	1,98 [0,37; 10,76]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	2/363 (1)	-	0,99 [0,14; 6,97]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Przedawkowanie								
PR4/PRB44	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
(48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Przypadkowe przedawkowanie								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Reakcja po przetoczeniu krwi								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Rozstęp rany								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Wypadek drogowy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zatrucie alkoholowe								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Złamanie kończyny dolnej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Złamanie kręgosłupa								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Wyniki badań								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Obniżona liczba białych krwinek								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Choroby metaboliczne i żywieniowe								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	2/161 (1)	0/80 (1)	-	2,50 [0,12; 51,27]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,00; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102,38]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Obniżony apetyt								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Hiperglikemia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Hipokalcemia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102,38]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
Hiponatremia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Odwodnienie								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (0)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102,38]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
(28–48/24–44)								
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	–	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	–	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
Ból pleców								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	–	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	–	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Ból boku								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	–	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	–	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Ból kończyny								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból pachwiny								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Przetrzaja tarczy międzykręgowej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Rwa kulszowa								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Nowotwory złośliwe/niezłośliwe i nieokreślone								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	2/366 (1)	4/363 (1)	-	0,50 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	3/368 (1)	4/363 (1)	-	0,74 [0,17; 3,28]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Gruzołakorak płuc								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363(<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Rak gruczołu krokowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/221 (0)	1/206 (<1)	-	0,31 [0,01; 7,59]	-0,005 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/229 (<1)	1/206 (<1)	-	0,90 [0,06; 14,29]	-0,0005 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
Rak pęcherza moczowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Rak okrężnicy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Rak trzustki								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Rak piersi								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Złośliwy nowotwór wątroby								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Bocprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Choroby układu nerwowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	1/80 (1)	-	0,50 [0,03; 7,84]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	5/366 (1)	2/363 (1)	-	2,48 [0,48; 12,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	4/368 (1)	2/363 (1)	-	1,97 [0,36; 10,70]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	1/80 (1)	-	0,99 [0,09; 10,73]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	NS	4/5
Hipoestezja								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Encefalopatia wątrobowa								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Niedokrwienie mózgu								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Omdlenie								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	0/363 (0)	-	8,93 [0,48; 165,20]	0,01 [-0,001; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Parkinsonizm								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5
	RESPOND-2	0/162 (0)	1/80 (1)	-	0,17 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	4/5
Spastyczność mięśni								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Stwardnienie zanikowe boczne								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Utrata świadomości								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zawroty głowy								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zwężenie tętnicy szyjnej								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Choroby psychiczne								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	3/161 (2)	0/80 (0)	-	3,50 [0,18; 66,95]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	4/5
	SPRINT-2	8/366 (2)	4/363 (1)	-	1,98 [0,60; 6,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	2/368 (1)	4/363 (1)	-	0,49 [0,09; 2,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	5/162 (3)	0/80 (0)	-	5,47 [0,31; 97,65]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Choroba afektywna								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Naduzywanie alkoholu								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Depresja								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,71]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	3/162 (2)	0/80 (0)	-	3,48 [0,18; 66,54]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	4/5
Naduzywanie narkotyków								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Niepokój								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Niewyrównanie psychiczne								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Myśli samobójcze								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	2/161 (1)	0/80 (0)	-	2,50 [0,12; 51,47]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	1/363 (<1)	-	3,97 [0,45; 35,32]	0,01 [-0,004; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	3/162 (2)	0/80 (0)	-	3,48 [0,18; 66,54]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	4/5
Myśli o zabiciu innej osoby								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Próby samobójcze								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Samobójstwo								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,71]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Uzależnienie od narkotyków								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Zaburzenia osobowości								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Zaburzenia afektywne dwubiegowe								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zamierzone samooleczenie								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Choroby nerek i układu moczowego								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Minimalne zmiany patologiczne po zapaleniu kłębuszków nerkowych								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Martwica cewek nerkowych								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Choroby układu rozrodczego i piersi								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból moszny								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/221 (<1)	0/206 (0)	-	2,80 [0,11; 68,28]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/229 (0)	0/206 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Choroby układu oddechowego, tchawicy i śródpiersia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	3/366 (1)	1/363 (<1)	-	2,98 [0,31; 28,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	4/368 (1)	1/363 (<1)	-	3,95 [0,44; 35,13]	0,01 [-0,004; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Ból oplotnej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Kaszel								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	2/366 (1)	0/363 (0)	-	4,96 [0,24; 102,94]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Duszność								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Krwioplucie								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/INH [95% CI]	Jadad
Odma płucna								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zapalenie płuc								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	3/368 (1)	1/363 (<1)	-	2,96 [0,31; 28,32]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zatorowość płucna								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	2/368 (1)	0/363 (0)	-	4,93 [0,24; 102,38]	0,01 [-0,004; 0,01]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Zwłóknienie optyczne								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	-	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
Choroby skóry i tkanki podskórnej								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Świąd								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Wysypka rumieniowata								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Uwarunkowania socjologiczne								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	1/363 (<1)	-	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Atak fizyczny								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Spożywanie alkoholu								
PR4/IPRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Procedury medyczne i chirurgiczne								
PR4/IPRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	2/363 (1)	-	0,50 [0,05; 5,44]	-0,003 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
PR4/IPRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	2/363 (1)	-	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,01; 0,004]	NS	4/5
PR4/IPRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (0)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Cholecystektomia								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
Leczenie przepukliny brzusznej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Operacja krtani								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	-	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	0/363 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Usunięcie nowotworu skóry								
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-2	0/366 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,09]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28-48/24-44)	SPRINT-2	0/368 (0)	1/363 (<1)	-	0,33 [0,01; 8,05]	-0,003 [-0,01; 0,005]	NS	4/5

Tabela 46. Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych zagrażających życiu z podziałem na zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

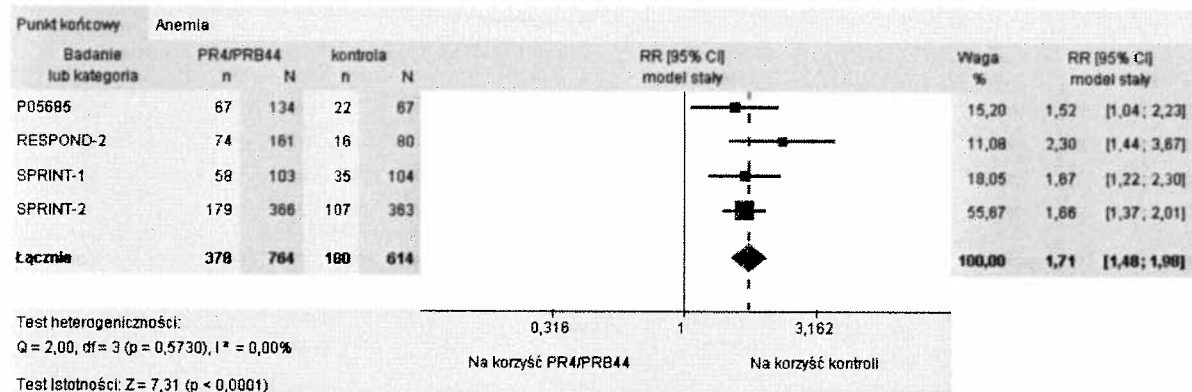
Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Anemia								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	2/161	0/80 (0)	-	2,50 [0,12; 51,47]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból klatki piersiowej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Ból opłucnej								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Duszność								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	P	RR/IRB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
Krwotok z żyłaków przełyku								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Myśli samobójcze								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	2/162 (1)	0/80 (0)	-	2,48 [0,12; 51,15]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Zakrzepica żył głębokich								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	1/161 (1)	0/80 (0)	-	1,50 [0,06; 36,41]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
Zawał mięśnia sercowego								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	-	nd	nd	nd	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36-48/24-36)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	-	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

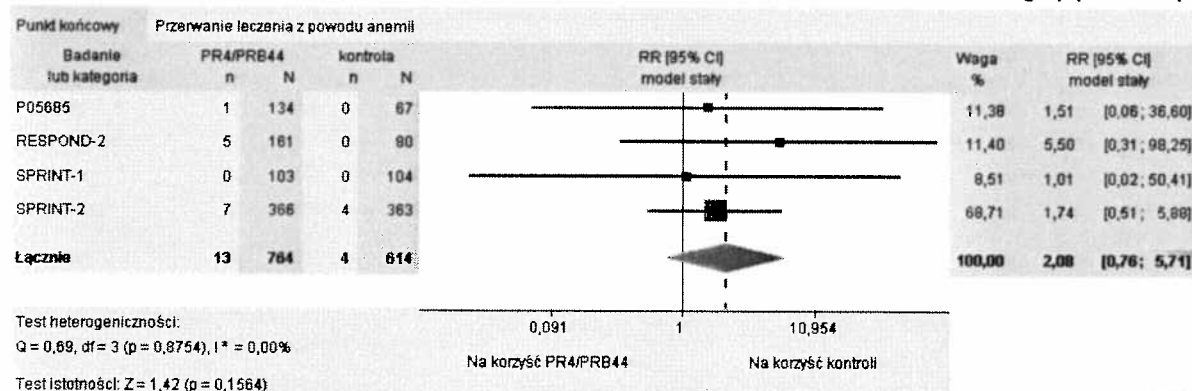
14.6.3. Wyniki metaanaliz do analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

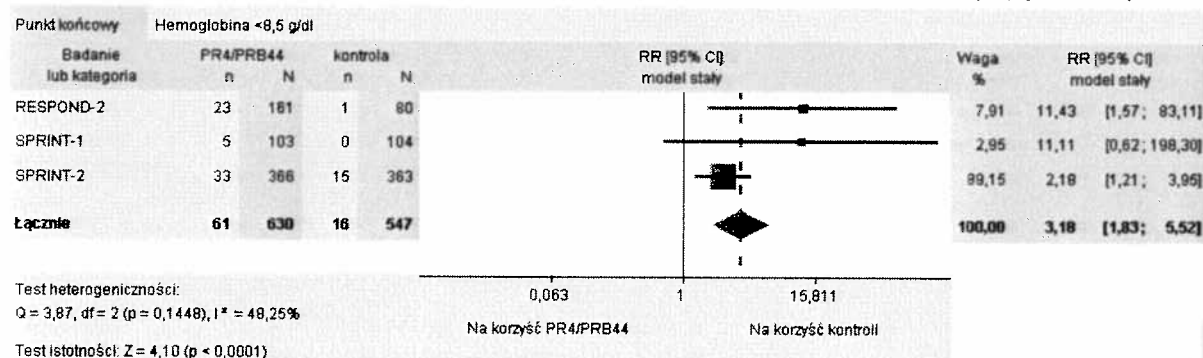
Wykres 10.
Ryzyko wystąpienia anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



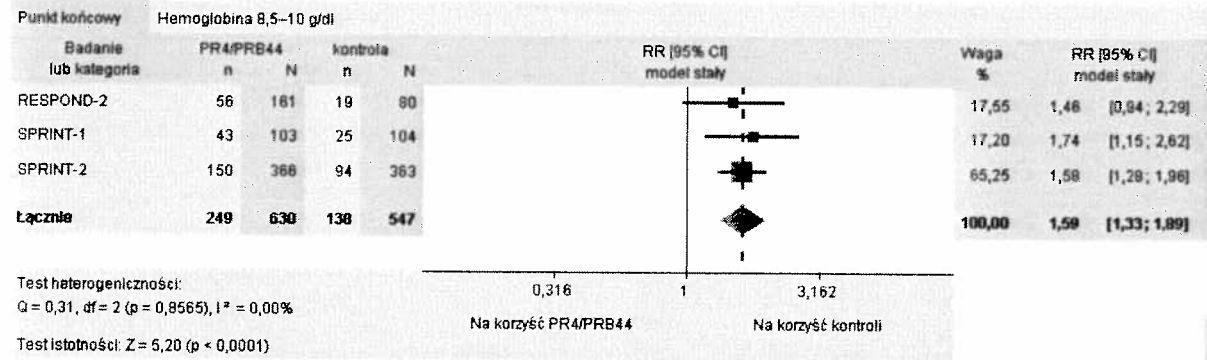
Wykres 11.
Ryzyko przerwania leczenia z powodu anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



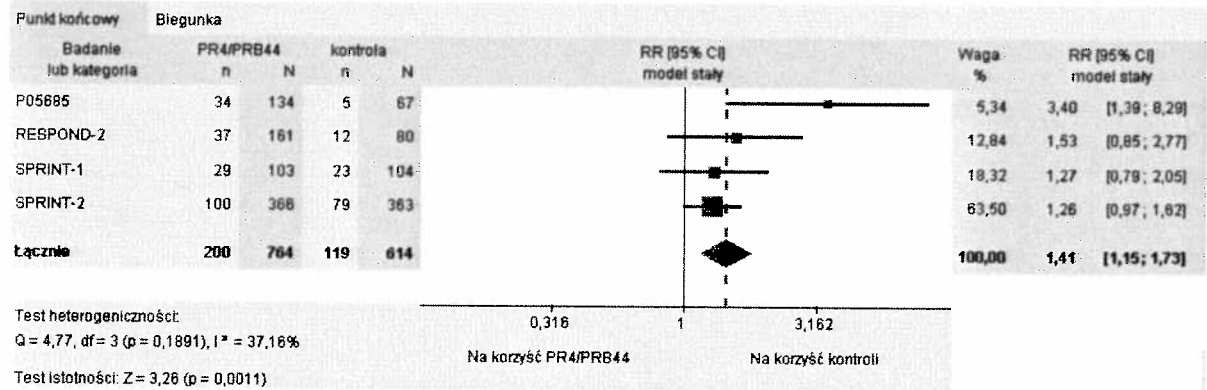
Wykres 12.
Ryzyko obniżenia hemoglobiny <8,5 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



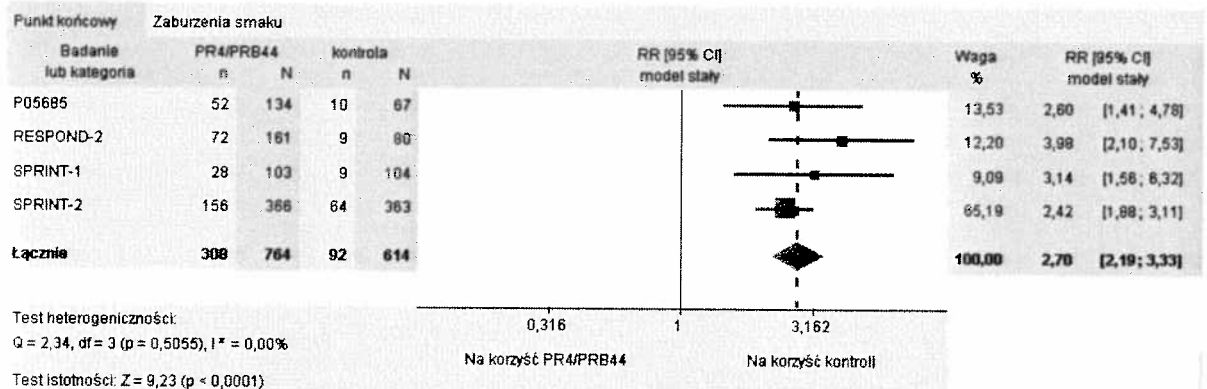
Wykres 13.
Ryzyko obniżenia hemoglobiny 8,5–10 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



Wykres 14.
Ryzyko wystąpienia biegunki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

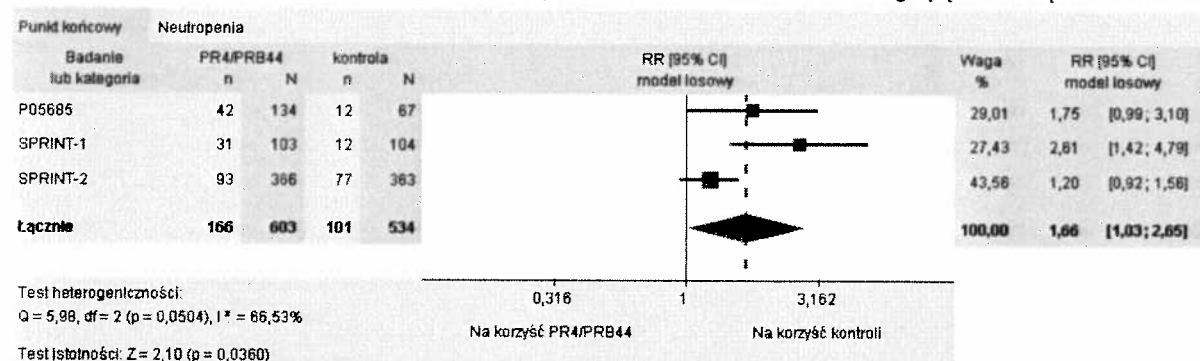


Wykres 15.
Ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



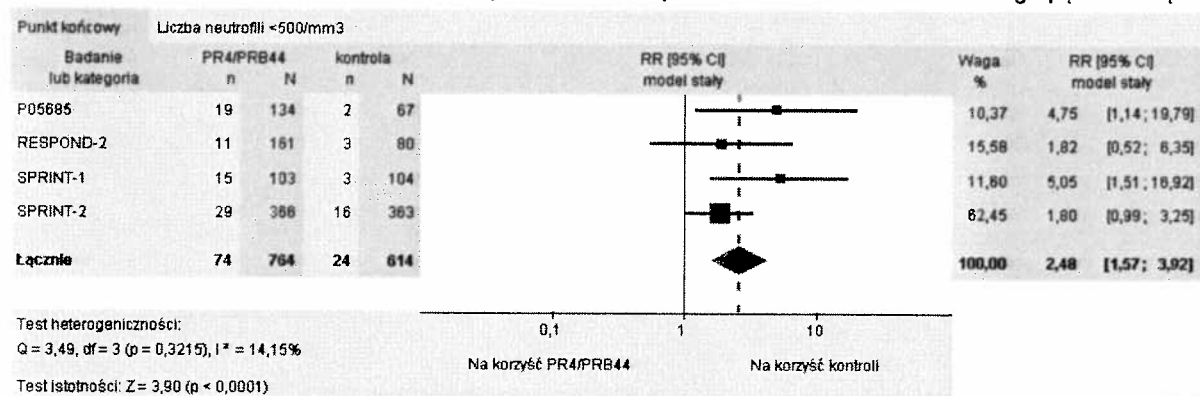
Wykres 16.

Ryzyko wystąpienia neutropenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



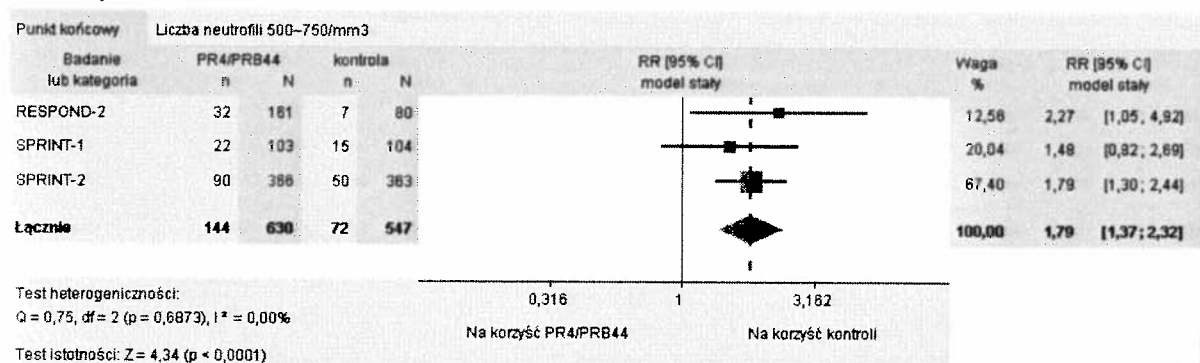
Wykres 17.

Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii <500/mm³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

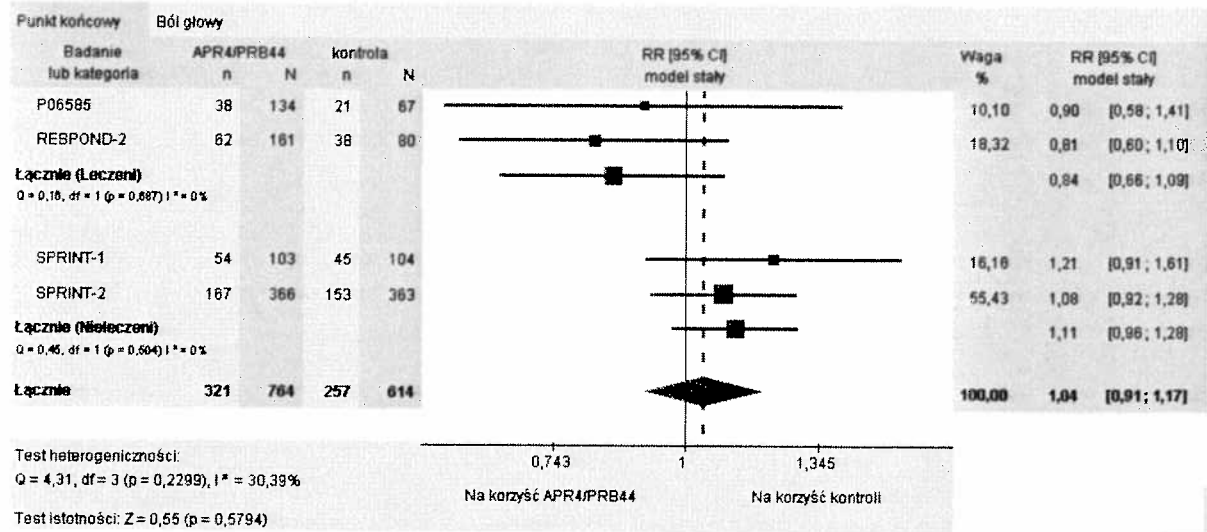


Wykres 18.

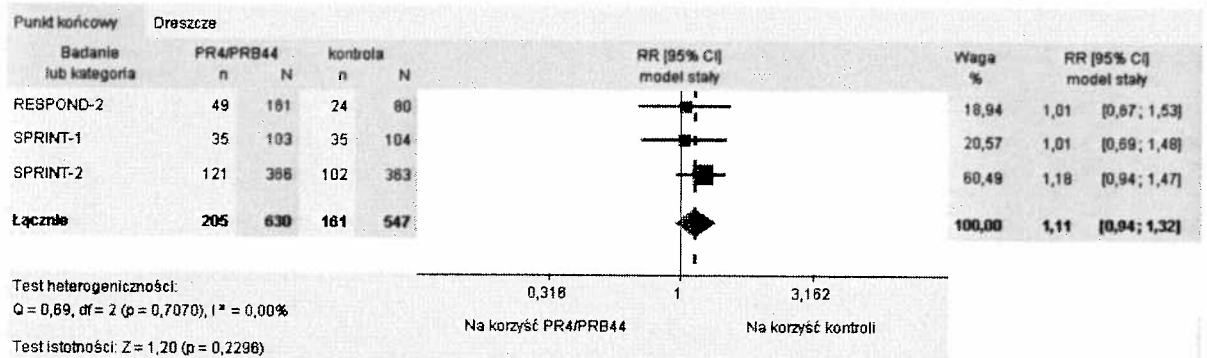
Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii 500–750/mm³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



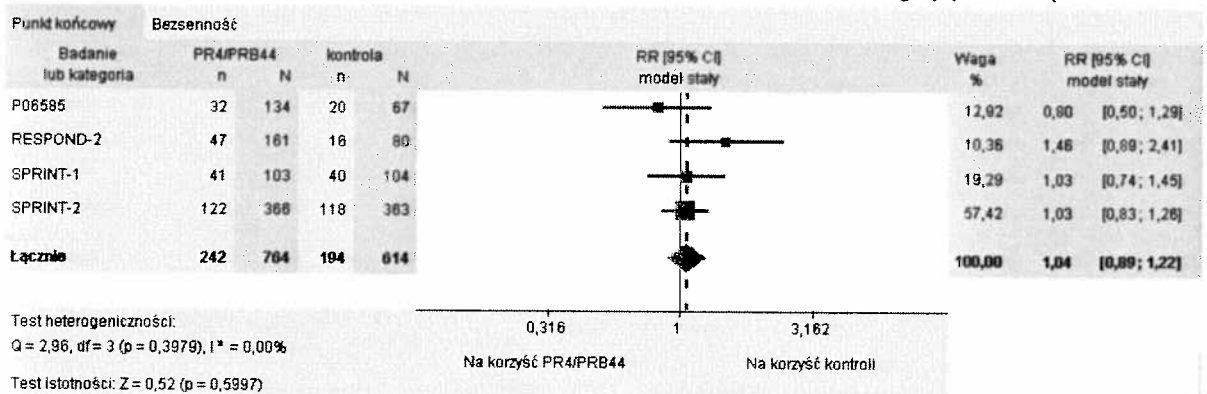
Wykres 19.
Ryzyko wystąpienia bólu głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



Wykres 20.
Ryzyko wystąpienia dreszczy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

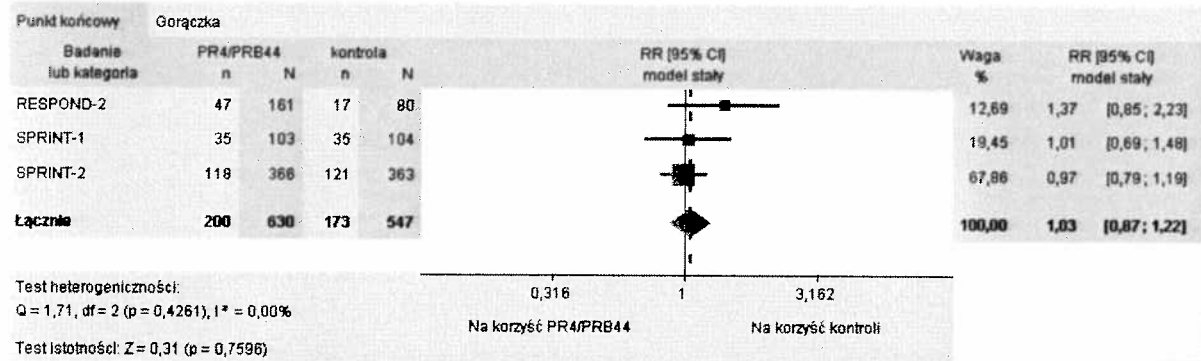


Wykres 21.
Ryzyko wystąpienia bezsenności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



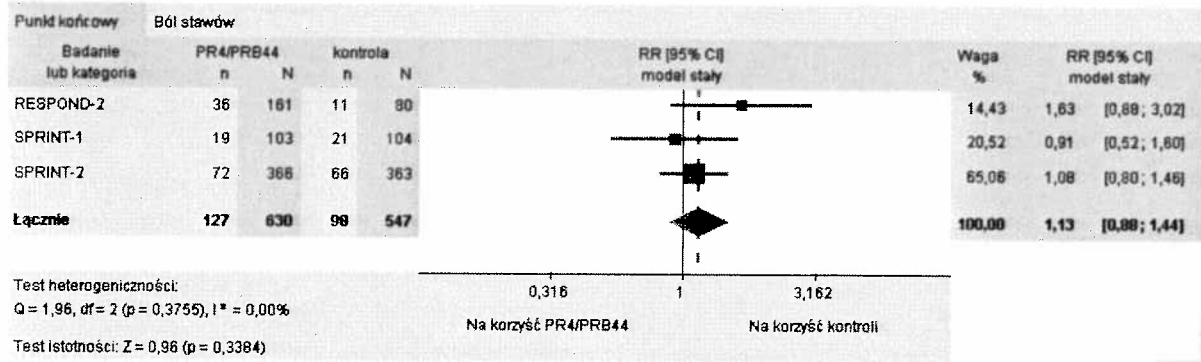
Wykres 22.

Ryzyko wystąpienia gorączki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



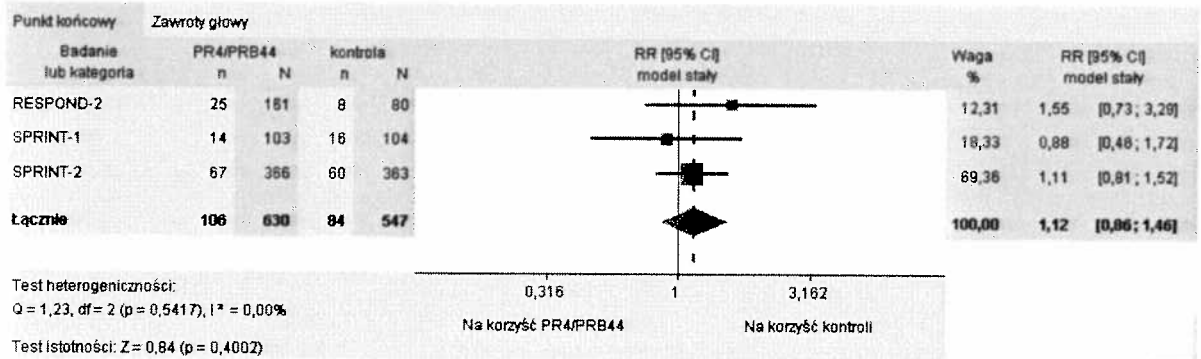
Wykres 23.

Ryzyko wystąpienia bólu stawów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

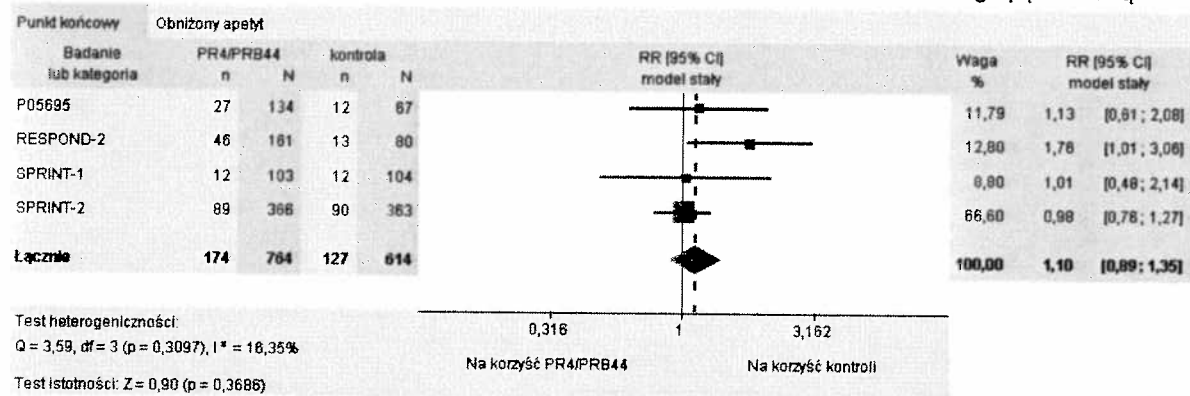


Wykres 24.

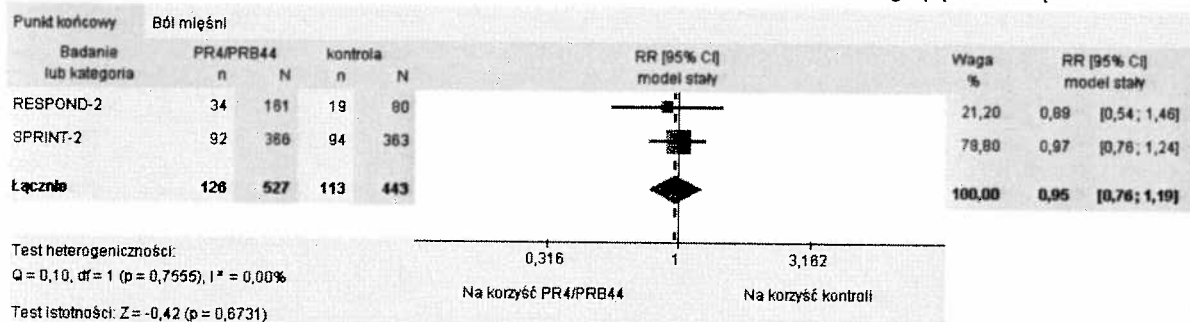
Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



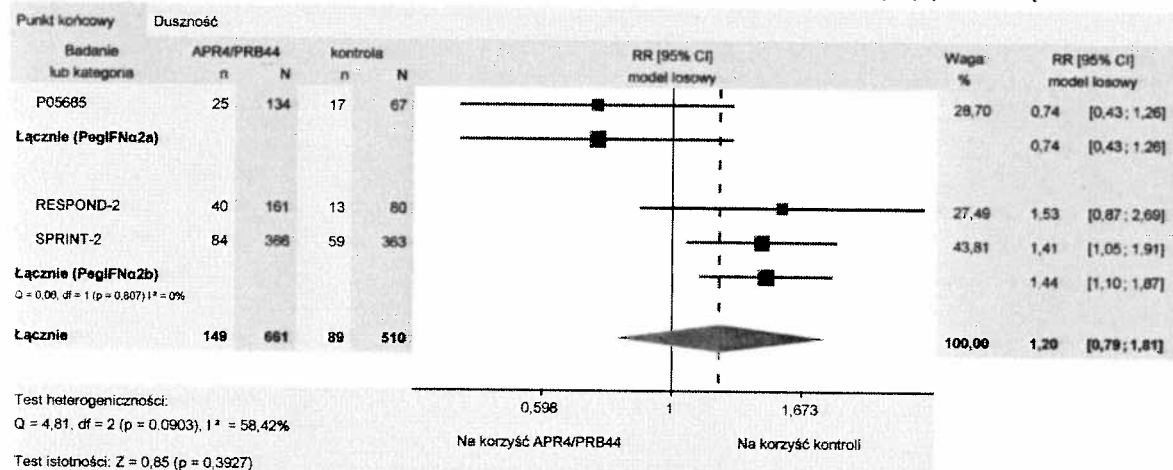
Wykres 25.
Ryzyko wystąpienia obniżonego apetytu dla porównania bocoprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



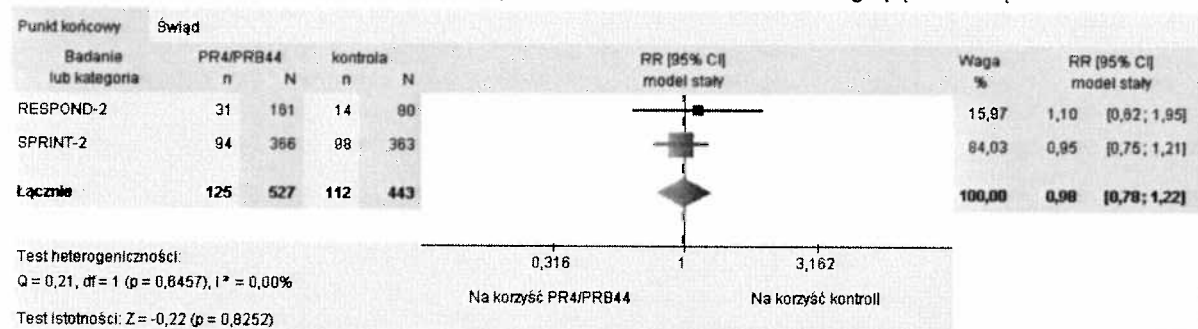
Wykres 26.
Ryzyko wystąpienia bólu mięśni dla porównania bocoprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



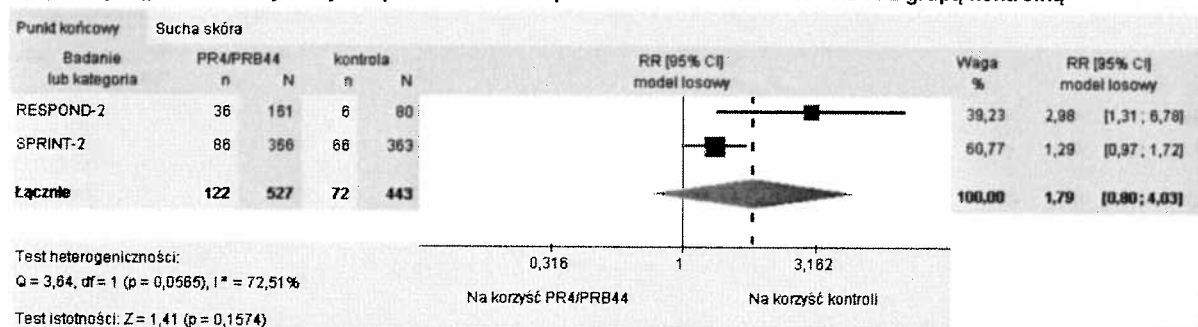
Wykres 27.
Ryzyko wystąpienia duszności dla porównania bocoprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



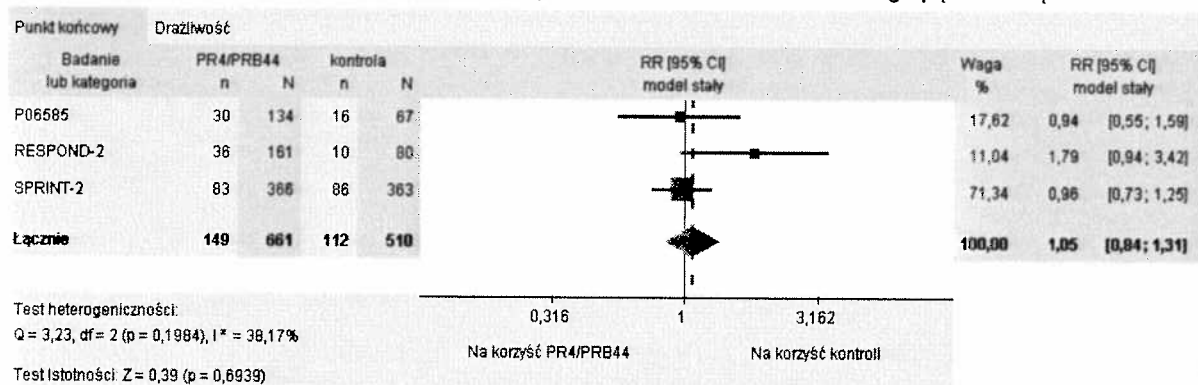
Wykres 28.
Ryzyko wystąpienia świądu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



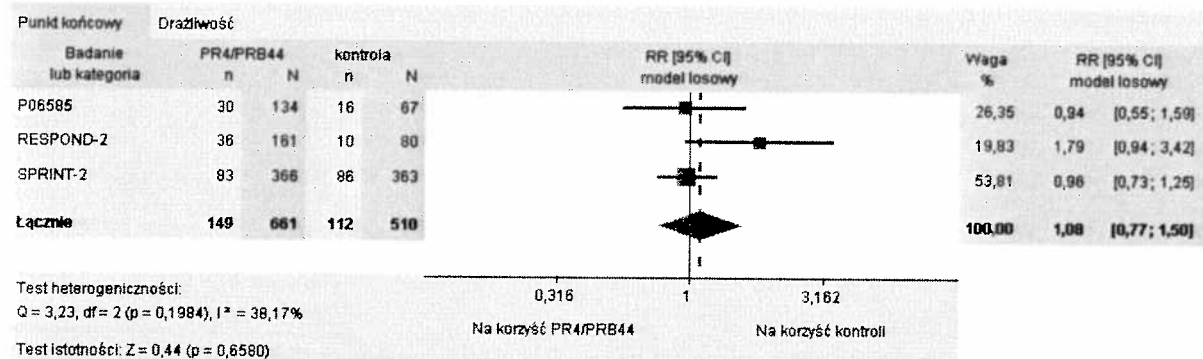
Wykres 29.
Ryzyko wystąpienia suchej skóry dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



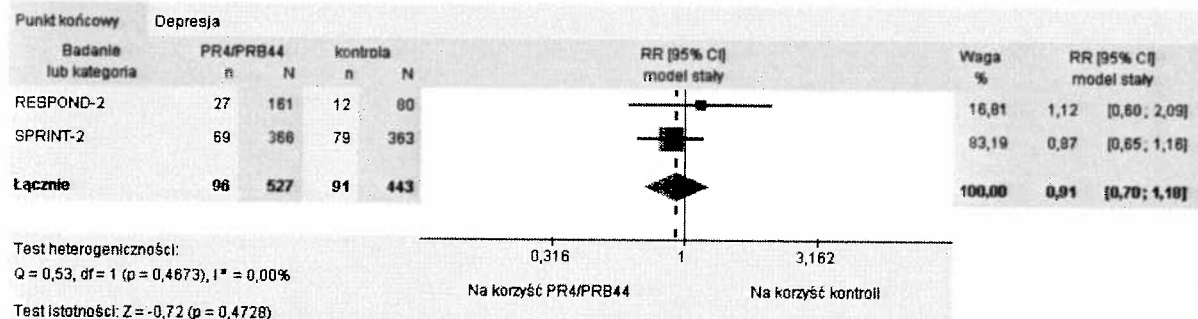
Wykres 30.
Ryzyko wystąpienia drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



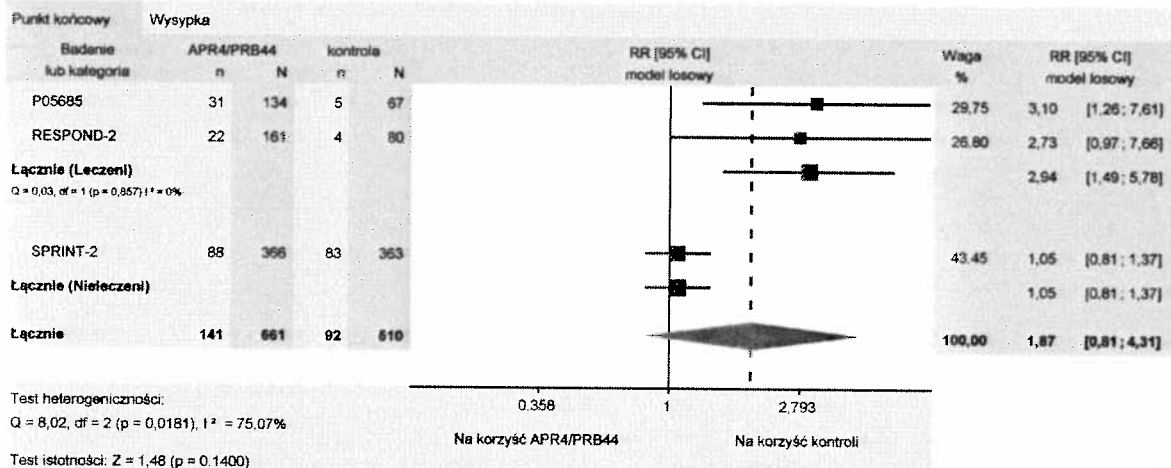
Wykres 31.
Analiza wrażliwości dla zdarzeń dotyczących drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44 z grupą kontrolną



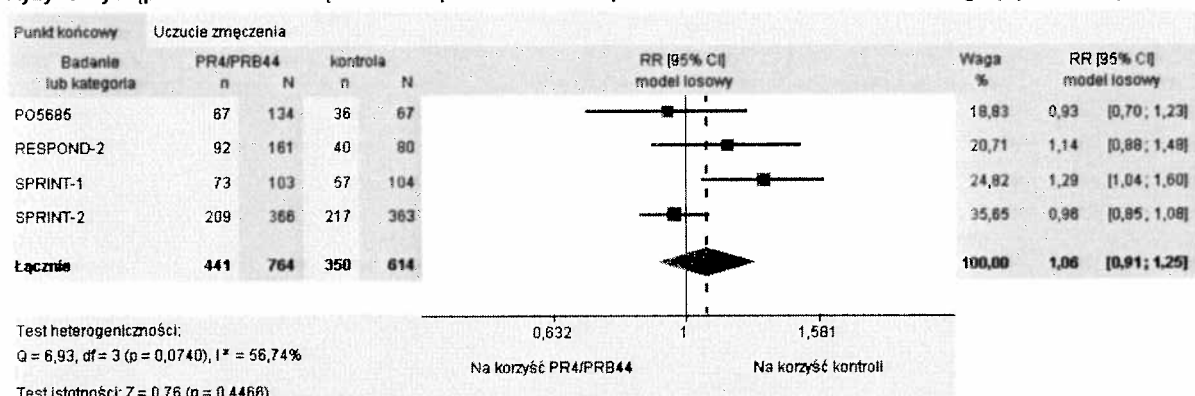
Wykres 32.
Ryzyko wystąpienia depresji dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



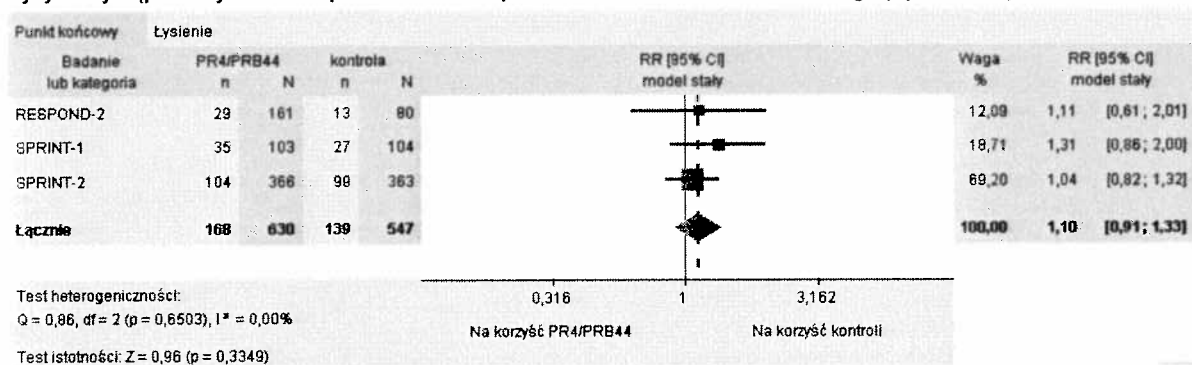
Wykres 33.
Ryzyko wystąpienia wysypki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



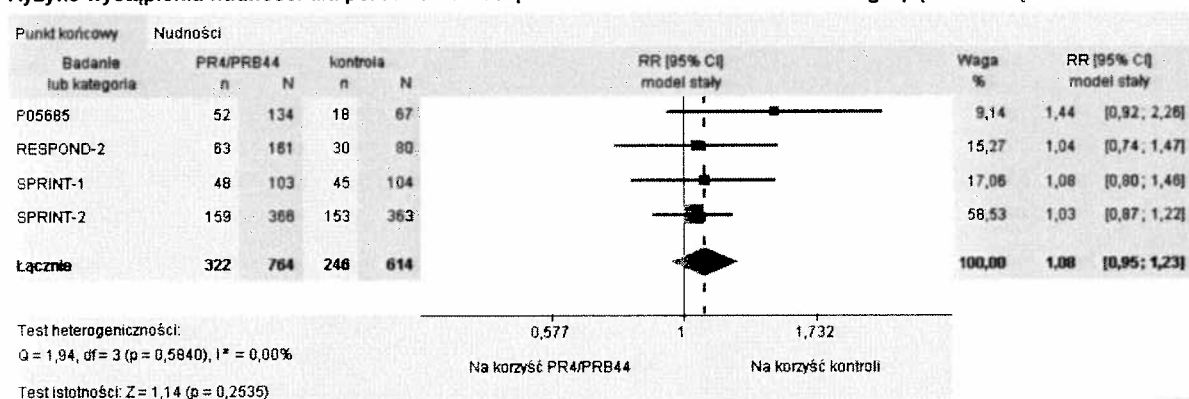
Wykres 34.
Ryzyko wystąpienia uczucia zmęczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



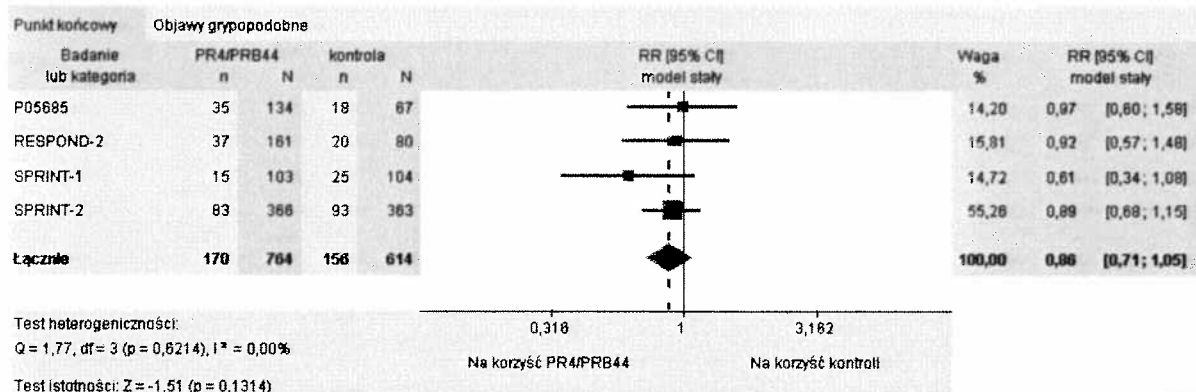
Wykres 35.
Ryzyko wystąpienia lysienia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



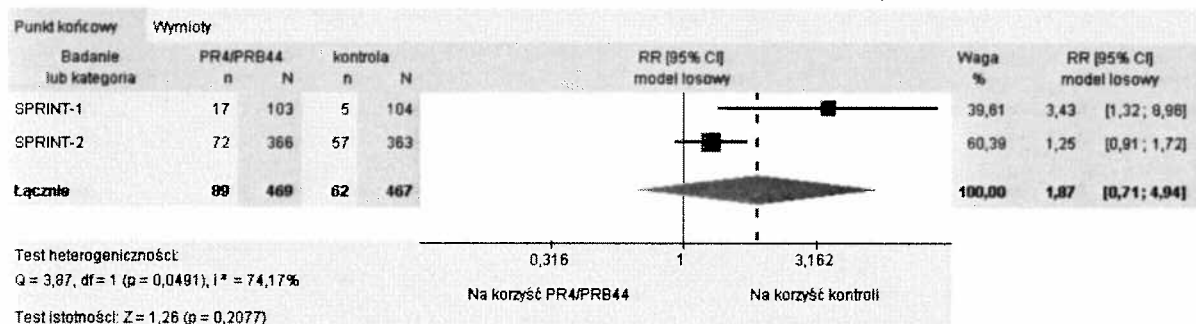
Wykres 36.
Ryzyko wystąpienia nudności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



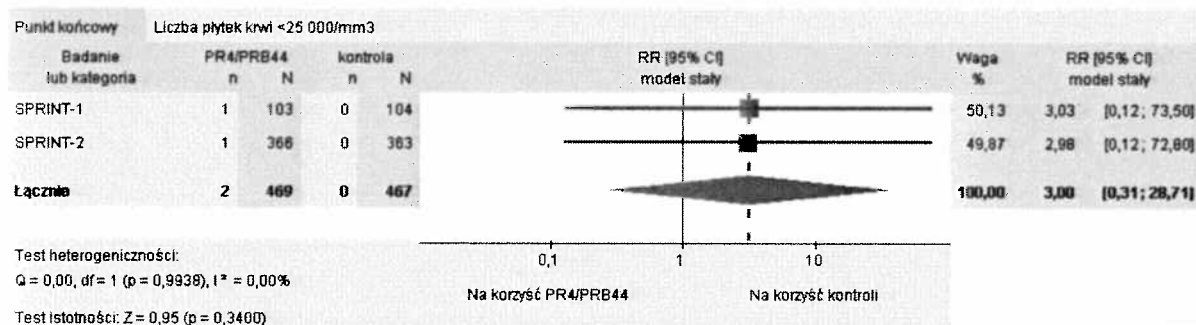
Wykres 37.
Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



Wykres 38.
Ryzyko wystąpienia wymiotów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

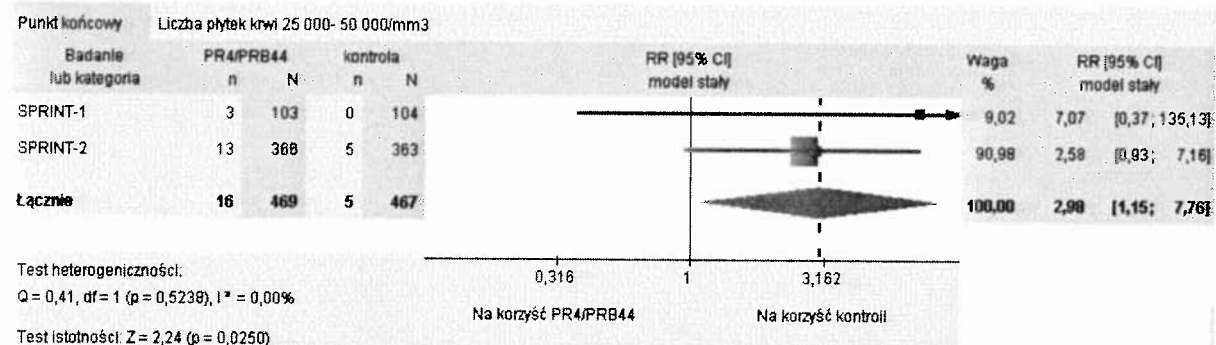


Wykres 39.
Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi <25 000/mm³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



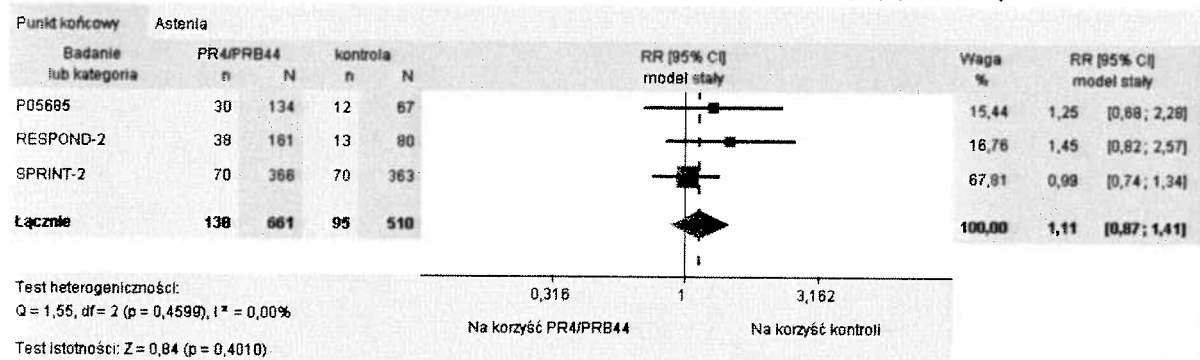
Wykres 40.

Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi 25 000–50 000/mm³ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



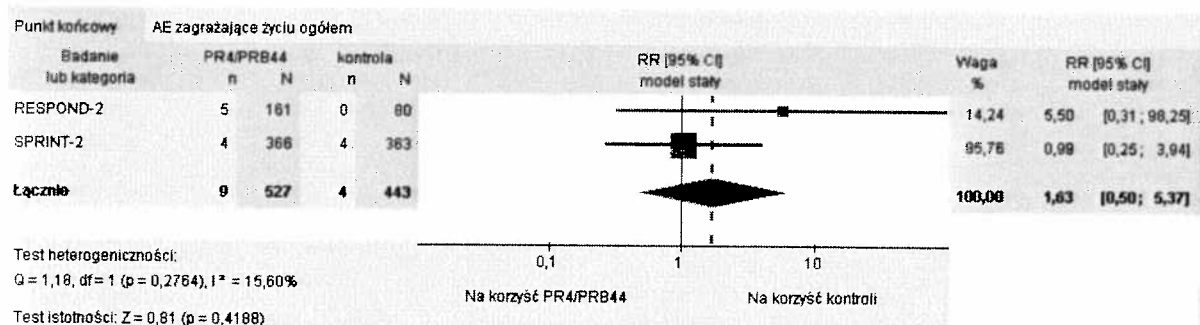
Wykres 41.

Ryzyko wystąpienia astenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



Wykres 42.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



Ciężkie działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Tabela 47.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru (PR4/PRB44) z grupą kontrolną

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	TH	GR
		BOC	kontrola				
Choroby układu krwionośnego i limfatycznego^a	2	10/527 (2)	2/443 (<1)	3,23 [0,78; 13,45]	74 [37; 9606]	$I^2 = 0\%$ $p = 0,630$	Ś
Anemia ^b	2	9/527 (2)	1/443 (<1)	4,58 [0,79; 26,52]	74 [39; 677]	$I^2 = 0\%$ $p = 0,858$	Ś
Choroby kardiologiczne	2	5/527 (1)	2/443 (<1)	1,62 [0,33; 7,84]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,478$	Ś
Migotanie przedsionków	2	1/527 (<1)	0/443 (0)	1,28 [0,11; 15,04]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,872$	Ś
Choroba wieńcowa	2	1/527 (<1)	0/443 (0)	1,28 [0,11; 15,04]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,872$	Ś
Zawał mięśnia sercowego	2	0/527 (0)	1/443 (<1)	0,38 [0,03; 4,55]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,872$	Ś
Choroby naczyniowe	2	5/527 (1)	0/443 (0)	4,69 [0,63; 35,08]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,410$	Ś
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe	2	13/527 (2)	5/443 (1)	1,93 [0,68; 5,51]	NS	$I^2 = 34\%$ $p = 0,218$	Ś
Ból brzucha	2	1/527 (<1)	1/443 (<1)	0,80 [0,09; 7,41]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,779$	Ś
Ostre zapalenie trzustki	2	2/527 (<1)	0/443 (0)	2,13 [0,23; 19,78]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,766$	Ś
Zapalenie trzustki	2	1/527 (<1)	2/443 (<1)	0,47 [0,07; 3,35]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,366$	Ś
Zapalenie wyrostka robaczkowego	2	3/527 (1)	1/443 (<1)	1,30 [0,20; 8,35]	NS	$I^2 = 12\%$ $p = 0,286$	Ś
Choroby ogólne i stany w miejscu podania	2	11/527 (2)	5/443 (1)	1,92 [0,68; 5,43]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,550$	Ś
Ból w klatce piersiowej	2	5/527 (1)	1/443 (<1)	2,80 [0,53; 14,65]	NS	$I^2 = 53\%$ $p = 0,146$	Ś
Gorączka	2	3/527 (1)	2/443 (<1)	1,24 [0,25; 6,09]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,619$	Ś
Choroby wątrobowo-żółciowe	2	2/527 (<1)	4/443 (1)	0,38 [0,07; 2,19]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,822$	Ś
Kamienie żółciowe	2	0/527 (0)	3/443 (<1)	0,18 [0,02; 1,68]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,938$	Ś

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	TH	GR
		BOC	kontrola				
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	2	2/527 (<1)	1/443 (<1)	1,19 [0,15; 9,57]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,848$	Ś
Infekcje i choroby pasożytnicze	2	13/527 (2)	8/443 (2)	1,35 [0,55; 3,32]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,511$	Ś
Zapalenie żołądka i jelit	2	2/527 (<1)	1/443 (<1)	1,13 [0,23; 5,64]	NS	$I^2 = 56\%$ $p = 0,130$	Ś
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2	2/527 (<1)	0/443 (0)	2,13 [0,23; 19,78]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,766$	Ś
Zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne	2	6/527 (1)	2/443 (<1)	2,11 [0,48; 9,27]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,896$	Ś
Przedawkowanie	2	2/527 (<1)	0/443 (0)	2,13 [0,23; 19,78]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,766$	Ś
Choroby metaboliczne i żywieniowe	2	3/527 (1)	0/443 (0)	2,70 [0,30; 24,34]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,938$	Ś
Odwodnienie	2	2/527 (<1)	0/443 (0)	2,13 [0,23; 19,78]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,766$	Ś
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	3/527 (1)	0/443 (0)	2,99 [0,36; 24,80]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,592$	Ś
Protruzja tarczy międzykręgowej	2	0/527 (0)	0/443 (0)	nd	nd	-	-
Ból pleców	2	1/527 (<1)	0/443 (0)	1,56 [0,16; 15,23]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,488$	Ś
Nowotwory złośliwe/niezłośliwe i nieokreślone	2	3/527 (1)	4/443 (1)	0,64 [0,15; 2,74]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,548$	Ś
Złośliwy nowotwór wątroby	2	1/527 (<1)	1/443 (<1)	0,69 [0,08; 5,67]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,511$	Ś
Choroby układu nerwowego	2	6/527 (1)	3/443 (1)	1,69 [0,45; 6,39]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,325$	Ś
Omdlenie	2	4/527 (<1)	0/443 (0)	4,12 [0,56; 30,51]	NS	$I^2 = 28\%$ $p = 0,239$	Ś
Choroby psychiczne	2	11/527 (2)	4/443 (1)	2,20 [0,73; 6,65]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,725$	Ś
Depresja	2	2/527 (<1)	1/443 (<1)	1,19 [0,15; 9,57]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,848$	Ś
Myśli samobójcze	2	6/527 (1)	1/443 (<1)	3,38 [0,58; 19,68]	NS	$I^2 = 0\%$ $p = 0,808$	Ś
Samobójstwo	2	0/527	1/443	0,38	NS	$I^2 = 0\%$	Ś

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	TH	GR
		BOC	kontrola				
		(0)	(<1)	[0,03; 4,55]		p = 0,872	
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	2	1/527 (<1)	1/443 (<1)	0,69 [0,08; 5,67]	NS	I ² = 0% p = 0,511	Ś
Choroby układu oddechowego, tchawicy i śródpiersia	2	4/527 (1)	1/443 (<1)	2,39 [0,39; 14,74]	NS	I ² = 0% p = 0,731	Ś
Duszność	2	1/527 (<1)	0/443 (0)	1,56 [0,16; 15,23]	NS	I ² = 0% p = 0,488	Ś
Odma płucna	2	1/527 (<1)	1/443 (<1)	0,69 [0,08; 5,67]	NS	I ² = 0% p = 0,511	Ś
Zapalenie płuc	2	2/527 (<1)	1/443 (<1)	1,19 [0,15; 9,57]	NS	I ² = 0% p = 0,848	Ś
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	1/527 (<1)	2/443 (<1)	0,50 [0,06; 3,84]	NS	I ² = 0% p = 0,997	Ś

TH-test heterogeniczności; GR - GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski; a) RD = 0,01 [0,0001; 0,03]; b) RD = 0,01 [0,001; 0,03].

14.7. Charakterystyka opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego

Lp.	Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
1.	Cooper 2012	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane Central AMED CINAHL TOXNET Development and Reproductive Toxicology Hazardous Substances Data Bank PsycINFO Web of Science <p>Data przeszukania: 3-9 października 2011</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Opublikowane badania RCT II lub III fazy Dorośli pacjenci z przewlekłym WZWL-C, zakażeni wirusem o genotypie 1 Pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Boceprevir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (peginterferon alfa i rybawiryna) Schemat leczenia uwzględniający odpowiedź pacjenta oraz nieuwzględniający odpowiedź pacjenta <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania bez grupy kontrolnej 	<p>10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwo 2010 (SPRINT-1) Poorad 2011 (SPRINT-2) Bacon 2011 (RESPOND-2) Fiamm 2011 Hezode 2009 McHutchison 2009 (PROVE1) Jacobson 2011 (ADVANCE) Kumada 2012 McHutchison 2010 Zeuzem 2011 (REALIZE) 	5072	<p>Porównanie pośrednie boceprevir vs telaprewir (schematy nieuwzględniające odpowiedź na leczenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,14 (0,93-1,37), p=0,20 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=0,81 (0,52-1,23), p=0,30 Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 (0,18-3,45), p=0,77 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=1,71 (0,90-3,24), p=0,10 Przerwanie leczenia <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 (0,28-2,29), p=0,72 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=0,88 (0,69-1,12), p=0,30 <p>Porównanie pośrednie boceprevir vs telaprewir (schematy uwzględniające odpowiedź na leczenie, I-linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> RR=1,00 (0,82-1,23), p=0,87 Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> RR=1,31 (0,84-2,05), p=0,25 Przerwanie leczenia <ul style="list-style-type: none"> RR=1,08 (0,90-1,21), p=0,60

Lp.	Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
2.	Lee 2012	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE European Association Study of the Liver AASLD Digestive Disease Week and Asian Pacific Association for the study of the Liver <p>Data przeszukania: BD</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (> 18 r.z.) Zdiagnozowane zakażenie WZW-C Leczeni Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> SVR EVR RVR Odsetek zmniejszenia poziomu HCV RNA <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci zakażeni WZW-B lub HIV 	<p>118 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rybawiryna lub analogi interferonu – 9 badań Szczepionki - 3 badania Nowe leki immunomodulatoryjne – 7 badań Inhibitory proteazy serynowej NS3/NS4a – 18 badań Inhibitory cyklofilin – 4 badania Inhibitory NPI w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną – 4 badania NNPI – 11 badań NS5a – 2 badania 	BD	<p>W pracy przedstawiono wyniki uzyskane w badaniach RCT dla telaprewiru oraz boceprewiru.</p> <p>Telaprevir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ADVANCE - częstość SVR 69-75% vs. 44%, p < 0,0001 ILLUMINATE – częstość SVR 88-92% REALISE – SVR u osób z nawrotem choroby 88%, nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie – 41%, częściową odpowiedzią – 59%, p < 0,001 <p>Bocicprevir</p> <ul style="list-style-type: none"> SPRINT-2 – częstość SVR 63-66% vs. 38%, p < 0,0001 RESPOND-2 – częstość SVR 59-66% vs. 21%
3.	Tungol 2011	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE <p>Data przeszukania: 15 wrzesień 2011</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne oraz RCT Interwencja : boceprevir lub telaprevir Publikacje w języku angielskim Badania przeprowadzone u 	<p>5 badań RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> Jacobson 2011 (ADVANCE) Sherman 2011 (ILLUMINATE) Zeuzem 2011 (REALIZE) Poordad 2011 (SPRINT-2) 	3572	Nie wykonano analizy statystycznej wyników

Lp.	Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
4.	Foote 2011	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • EMBASE (od 1966 do maj 2011)	ludzi Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • Metaanalizy • Artykuły przeglądowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacon 2011 (RESPOND-2) 	bd	Nie wykonano analizy statystycznej wyników

14.8. Charakterystyka i wyniki badania klinicznego z randomizacją dotyczącego skuteczności boceprewiru w populacji z HCV oraz koinfekcją HIV

Badanie Mallolas 2012 jest wielośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną II fazy, zaprojektowaną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV oraz zakażonych HIV (HIV RNA < 50 kopii/ml). Wyniki z tego badania opublikowano dotychczas wyłącznie w postaci abstraktu. [37]

Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) definiowanej, jako niewykrywalny poziom HCV RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Odsetek pacjentów z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4, 8, 12, 24 oraz 48 tygodniu leczenia. Pacjentów stratyfikowano pod względem występowania marskości wątroby/zwłóknień w wątrobie oraz pod względem wyjściowego poziomu HCV RNA.

W badaniu uczestniczyło 100 pacjentów, których przydzielono losowo do grup terapeutycznych w stosunku 2:1. Nie podano szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia ani informacji pozwalających na przeprowadzenie krytycznej oceny wiarygodności (m.in. brak informacji o metodzie randomizacji, ukryciu kodu randomizacji itd.). Dwóch spośród 66 pacjentów zrandomizowanych do ramienia boceprewiru nie otrzymało leku. W grupie tej zastosowano schemat leczenia PegIFN α 2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN α 2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg (PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, boceprewir 800 mg tid). Grupa kontrolna, do której włączono 34 pacjentów otrzymywała leczenie według schematu PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg.

Wstępna analiza wyników została przeprowadzona po zakończeniu leczenia, w 48 tygodniu. Analiza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po zakończeniu leczenia (EOT) wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia EOT (RB = 2,17 [1,25; 3,78]). Dodatkowo analizowano przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, które wystąpiło u 20% chorych w grupie badanej oraz u 9% pacjentów z grupy kontrolnej. Z kolei niepowodzenie leczenia HCV stwierdzono u 53% pacjentów z grupy kontrolnej i tylko u 9% z grupy otrzymującej boceprewir (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki wstępnej analizy po zakończeniu leczenia (EOT)

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Ref.
	PR4/PRB44	PR48			
EOT	39/61 (63,9)	10/34 (29,4)	2,17 [1,25; 3,78]	3 [2; 7]	[37]
Przerwanie AE	20%	9%	bd	bd	[37]

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Ref.
	PR4/PRB44	PR48			
Niepowodzenie terapeutyczne	9%	53%	bd	bd	[37]

14.9. Wyniki badania PROVIDE dotyczące skuteczności boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach

Dane dotyczące skuteczności boceprewiru o osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirerii HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE. [47]

Badanie PROVIDE stanowi jednoramienną próbę kliniczną rekrutującą pacjentów, którzy otrzymywali terapię podstawową (PegIFNα + RBV) w ramach wcześniejszych, randomizowanych badań klinicznych i nie uzyskali odpowiedzi SVR. W ramach badania PROVIDE przeprowadzono oddzielną subanalizę dotyczącą skuteczności na populacji pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirerii HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12. tygodniach leczenia. Przeanalizowano łącznie 48 osób spełniających kryterium całkowitego braku odpowiedzi. Wszyscy pacjenci po 4-tygodniowym podstawowym leczeniu inicjującym otrzymywali trójlekową terapię skojarzoną zawierającą BOC 800 mg TID, PegIFNα2b w dawce 1,5 µg/kg m.c./tydz. oraz rybawirynę w dawce od 600 do 1400 mg/dzień w zależności od masy ciała. Po zakończeniu farmakoterapii pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie w celu określenia odsetka osób z SVR. [47]

Po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego odpowiedź SVR stwierdzono u 38% (16/42) pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej. W tej samej subpopulacji odsetek EOT wynosił 47% (20/43), natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów (3/19). [47]

14.10. Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów

Tabela 49.
Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczeń

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
5.	Silva 2010 [62]	Populacja	Genotyp HCV II i III

6.	Schiff 2008 [63]	Metodyka	Porównanie różnych dawek boceprewiru. Wyniki opublikowane w postaci abstraktu nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności boceprewiru w dawce rejestracyjnej
7.	Ralston 2010 [64]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
8.	Vierling 2010 [65]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
9.	Vierling 2011 [66]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
10.	Albrecht 2011 [67]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-1
11.	Pawlotsky 2011 [68]	Typ publikacji	Praca poglądowa
12.	Asselah 2011 [69]	Typ publikacji	Komentarz do publikacji z badania SPRINT-2
13.	Bognar 2011 [70]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2
14.	Bognar 2011 [71]	Typ publikacji	Badanie retrospektywne
15.	Bognar 2011 [72]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
16.	Bognar 2011 [73]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2
17.	Cooper 2012 [74]	Typ publikacji	Prezentacja posterowa, wyniki opublikowane w Cooper 2012 [61]
18.	Diels 2011 [75]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
19.	Dignass 2011 [76]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
20.	Flamm 2011 [77]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania RESPOND-2
21.	Foote 2011 [55]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
22.	Jurchis 2012 [78]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
23.	Kieran 2012 [79]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
24.	Sulkowski 2011 [80]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
25.	Wilby 2011 [81]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny