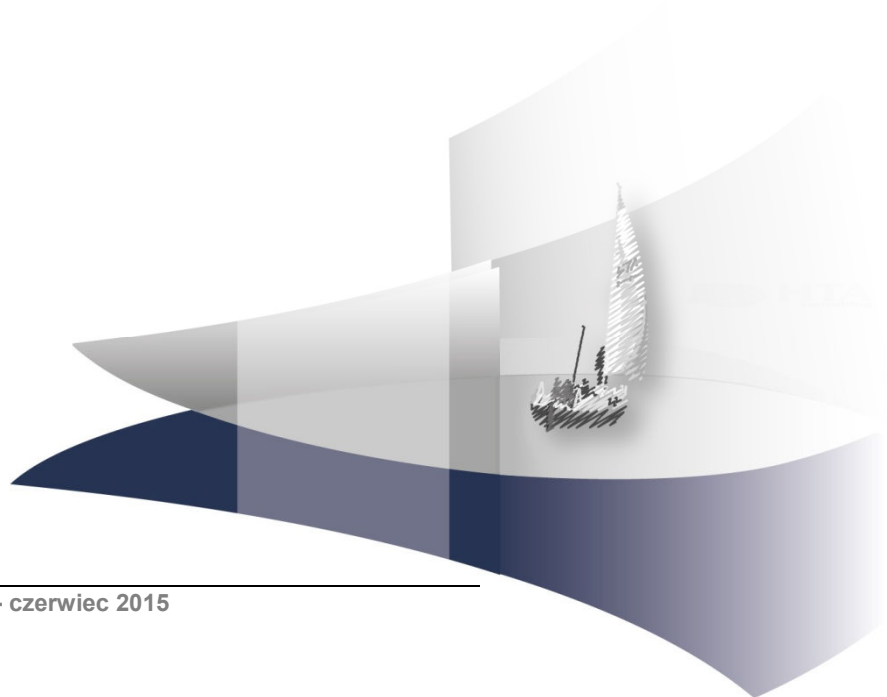
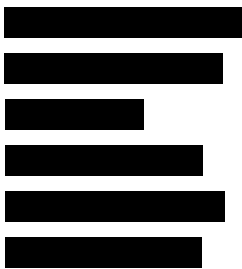


ANALIZA KLINICZNA

SOFOSBUWIR (SOVALDI®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 17 marca 2015 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

problem zdrowotny, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań, obliczenia

[REDACTED]

problem zdrowotny, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy.

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	17
1.1. Cel analizy klinicznej.....	17
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	17
2. PROBLEM ZDROWOTNY	19
2.1. Definicja	19
2.2. Etiologia	19
2.2.1. Budowa wirusa.....	19
2.2.2. Drogi zakażenia	21
2.2.3. Genotypy i mutacje	21
2.3. Obraz kliniczny.....	22
2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C	22
2.4. Rokowanie i powikłania.....	23
2.4.1. Włóknienie wątroby.....	23
2.4.2. Marskość wątroby	24
2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC).....	25
2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym	25
2.5. Diagnostyka	25
2.5.1. Testy laboratoryjne.....	25
2.5.2. Badania histopatologiczne	27
2.6. Epidemiologia.....	31
2.6.1. Dane światowe.....	31
2.6.2. Dane polskie	31
2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C	35
2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej.....	35
2.6.5. Śmiertelność	36
2.7. Leczenie.....	37
2.7.1. Cele terapeutyczne	37
2.7.2. Strategie terapeutyczne	38
2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych.....	40
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	43
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	43

3.1.1.	Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej	44
3.2.	Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	50
3.2.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce	50
3.2.2.	Rekomendacje finansowe	53
3.3.	Definiowanie problemu decyzyjnego	55
3.3.1.	Populacja	55
3.3.2.	Interwencja	57
3.3.3.	Komparatory	58
3.3.4.	Metodyka	59
3.3.5.	Punkty końcowe	59
3.4.	Uzasadnienie wyboru komparatorów	60
4.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	62
4.1.	Sofosbuwir (Sovaldi®)	62
4.2.	Interferony pegylowane	63
4.2.1.	Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)	63
4.2.2.	Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)	65
4.3.	Rybawiryna	67
4.4.	Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni®)	70
4.5.	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax®)	72
4.6.	Dazabuwir (Exviera®)	73
4.7.	Symeprewir (Olysio®)	74
4.8.	Daklataswir (Daklinza®)	75
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	78
5.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	78
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	78
5.2.1.	Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi)	79
5.2.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia - zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej)	81
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	83
5.3.1.	Strategia wyszukiwania	83
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	83
5.4.	Selekcja badań klinicznych	84
5.5.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	84
5.6.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	85
5.7.	Analiza statystyczna wyników	86
5.7.1.	Porównanie bezpośrednie	86

5.7.2. Porównanie pośrednie	86
5.8. Ocena siły dowodów naukowych	88
6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	89
6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	89
6.1.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi)	89
6.1.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność terapii standardowej).....	90
6.2. Struktura analizy	92
6.3. Charakterystyka badań dla SBV włączonych do analizy klinicznej	92
6.3.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących sofosbuwiru	92
6.3.2. Badania w populacji pacjentów z genotypem 2 lub 3 HCV	104
6.3.3. Badania w populacji pacjentów z genotypem 4 HCV	106
6.3.4. Badania w populacji pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV	107
6.3.5. Badania w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV (wykorzystane w analizie bezpieczeństwa SBV)	108
6.4. Charakterystyka badań włączonych dla terapii PegIFN α + RBV (zapytanie kliniczne II)...	109
7. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI SOFOSBUWIRU	113
7.1. Odpowiedź wirusologiczna	113
7.1.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo.....	113
7.1.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej	118
7.2. Jakość życia	120
7.3. Podsumowanie.....	124
7.3.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV	124
7.3.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV	125
7.3.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV	126
7.3.4. Populacja pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV	127
7.3.5. Jakość życia.....	127
8. WYNIKI PORÓWNIANIA SOFOSBUWIRU Z AKTUALNIE DOSTĘPNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI	129
8.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych	129
8.1.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV	129
8.1.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV	130
8.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV	132
8.1.4. Populacja pacjentów z genotypem 5–6 HCV	134
8.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.....	136
8.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV	136
8.2.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV	137

8.2.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV	139
8.3. Podsumowanie.....	140
Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV.....	140
Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV.....	141
Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV.....	141
Populacja pacjentów z genotypem 5–6 HCV.....	142
9. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA SOFOSBUWIRU	145
9.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową.....	145
9.1.1. SBV w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV	145
9.1.2. SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV	147
9.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z brakiem leczenia	148
9.2.1. SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV	149
9.3. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem SBV	150
9.4. Podsumowanie.....	155
10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	156
10.1. Sofosbuwir (Sovaldi®)	156
10.2. Rybawiryna (Copegus, Copegus- β , Rebetol)	156
10.3. Peginterferon alfa (PegIntron, Pegasys).....	157
11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	160
12. WNIOSKI KOŃCOWE	164
13. DYSKUSJA	166
14. OGRANICZENIA.....	171
15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	172
16. BIBLIOGRAFIA	173
17. SPIS TABEL	192
18. SPIS WYKRESÓW	196
19. SPIS RYSUNKÓW	197
20. ANEKS	198
20.1. Strategia wyszukiwania.....	198
20.1.1. Zapytanie kliniczne I.....	198
20.1.2. Zapytanie kliniczne II.....	200

20.2. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy dla SBV	204
20.2.1. Badania fazy III	204
20.2.2. Badania fazy II	216
20.2.3. Badania dla PegIFN α wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	229
20.3. Badania w toku.....	240
20.4. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności sofosbuviru.....	242
20.4.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo.....	242
20.4.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej	248
20.5. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	251
20.5.1. Badania oceniające terapię dwulekową	251
20.5.2. Badania oceniające terapię trójlekową	266
20.6. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów	275
20.6.1. Zapytanie kliniczne I.....	275
20.6.2. Zapytanie kliniczne II.....	276
20.7. Formularze do oceny wiarygodności badań	282
20.8. Formularze do ekstrakcji danych	283
20.9. Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej	284

INDEKS SKRÓTÓW

AE(s)	Działanie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
anty-HCV	Przeciwciała skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body mass index</i>)
BOC	Boceprewir
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CYP3A	Cytochrom P450 3A (<i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DAS	Dasabuwir
DTV	Daklataswir
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny

HAART	Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (<i>Highly active antiretroviral therapy</i>)
HAI	Indeks aktywności histopatologicznej (<i>Histological activity index</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon
IL28b	Interleukina 28b
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (<i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International unit</i>)
LDV	Ledipaswir
mc	masa ciała
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie
N	Liczebność grupy
n/d	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pc	powierzchnia ciała
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>)
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>partial Early Virological Response</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKR	Kinaza Białkowa R (<i>Protein Kinase R</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTH	Polskie Towarzystwo Higieniczne
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Renefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
rIFN	Interferon rekombinowany
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virological Response</i>)
SAE(s)	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SBV	Sofosbuwir
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SMV	Simeprewir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
TE	Pacjenci wcześniej leczeni (<i>Treatment Experienced</i>)
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>Treatment naive</i>)
TVR	Telaprewir
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limit to norm</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (<i>Hepatitis B</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

INDEKS SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH W TERAPII WZW C

Zarejestrowane schematy leczenia	
SR12	Terapia dwulekowa SBV + RBV przez 12 tyg.
SR16	Terapia dwulekowa SBV + RBV przez 16 tyg.
SR24	Terapia dwulekowa SBV + RBV przez 24 tyg.
SPR12	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 12 tyg.
SPR24	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 24 tyg.
PR24	Terapia dwulekowa PegIFNα + RBV przez 24 tyg.
PR48	Terapia dwulekowa PegIFNα + RBV przez 48 tyg.
Pozostałe schematy	
SPR12 +S12	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 12 tyg., następnie monoterapia SBV przez 12 tyg.
SPR12 +SR12	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa SBV + RBV przez kolejne 12 tyg.
SPR4 +SR8	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa SBV + RBV przez kolejne 8 tyg.
SPR8 +SR4	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 8 tyg., następnie terapia dwulekowa SBV + RBV przez kolejne 4 tyg.
SR₂₄	Terapia dwulekowa SBV + zredukowana dawka RBV przez 24 tyg.
SPR12 + PR12/36	Terapia trójlekowa SBV + PegIFNα + RBV przez 12 tyg., następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα + RBV przez 12 lub 36 tyg.

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa sofosbuviru (SBV) w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) lub interferonem pegylovanym α i RBV (PegIFN α + RBV) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem o genotypie (GT) od 2 do 6 [REDACTED]. W ramach analizy zarejestrowane schematy zawierającej SBV porównywano względem aktualnie dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych tj.:

- standardowej terapii dwulekowej (PegIFN α + RBV);
- brakiem leczenia przeciwwirusowego.

Definicje populacji docelowych oraz oceniane schematy terapeutyczne zestawione zostały w poniższej tabeli.

GT	Populacja	Oceniany schemat	Komparator
2	Pacjenci wcześniej nieleczeni	SR12	PR24 / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a
	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia		Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
3	Pacjenci wcześniej nieleczeni	SPR12/SR24	PR24 / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a
	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia	SPR12/SR24	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
4/5/6	Pacjenci wcześniej nieleczeni	SPR12/SR24 ^a	PR48 / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a
	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia	SPR12/SR24 ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48

SPR12 = 12-tygodniowy schemat zawierający sofosbuvir, peginterferon alfa i rybawirynę; **SR12/SR24** = 12/24-tygodniowy schemat zawierający sofosbuvir i rybawirynę; **PR24/PR48** = 24/48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę;

a) Dotyczy pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do terapii interferonem

Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sofosbuviru (zapytanie kliniczne I) oraz terapii standardowej (zapytanie kliniczne II).

Zapytanie kliniczne I (dot. schematów zawierających sofosbuvir)

Poszukiwano badań umożliwiających porównanie efektywności klinicznej SBV z innymi terapiami dostępnymi dla pacjentów w warunkach polskich. Dodatkowo, włączano również prospektywne nierandomizowane badania kliniczne, w tym także prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo SBV. W wyniku przeszukania ukierunkowanego na identyfikację badań dla SBV zidentyfikowano dwa badania kliniczne bezpośrednio porównujące zarejestrowane schematy zawierającego SBV z aktualnie dostępną terapią w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych GT2 HCV (FISSION) oraz w populacji pacjentów zakażonych GT2 nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem (POSITRON). W odniesieniu do pozostałych subpopulacji nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania względem aktualnej terapii standardowej.

Zapytanie kliniczne II (terapia standardowa – PegIFN + RBV)

Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz informacji medycznej w ramach zapytania klinicznego II ukierunkowane na identyfikację randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności schematów terapeutycznych zawierających PegIFN i RBV w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 2–6 HCV.

■ Charakterystyka badań klinicznych

Zapytanie kliniczne I

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 1774 publikacje, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 59 pozycji. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 14 badań opisanych w 39 publikacjach, z których 13 dotyczyło zastosowania SBV w subpopulacji pacjentów zarażonych GT2–6, natomiast jedna z prac, włączona została na potrzeby analizy bezpieczeństwa SBV, gdyż uwzględniała wyłącznie pacjentów zarażonych GT1 HCV.

Odnalezione prace dotyczące SBV różniły się między sobą metodologią, ocenianymi schematami leczenia oraz genotypem HCV w docelowej populacji. Sześć prac stanowiło badania o złożonej strukturze, w których część pacjentów podlegała randomizacji, natomiast pozostali byli leczeni w osobno zdefiniowanych grupach (bez randomizacji). Większość prac przeprowadzono metodą otwartej próby, a jedynie w 3 badaniach zastosowano podwójne zaślepienie. W jednym z badań RCT oceniano schemat zawierający SBV względem dwulekowej terapii standardowej u osób wcześniej nieleczonych zarażonych GT2/3 HCV. W innym z badań RCT schematy zawierające SBV porównywano z brakiem leczenia przeciwwirusowego u chorych zakażonych GT2/3, u których istniały przeciwwskazania do terapii interferonowej. W pozostałych badaniach porównawczych oceniano różne schematy podawania SBV. Wiarygodność metodyczna badań RCT była zróżnicowana i wahała się w przedziale 2 do 5 pkt w skali Jadad.

Zapytanie kliniczne II

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 4135 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 194 pozycje. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 10 badań opisanych w 14 publikacjach, w tym prace zaprojektowane w celu porównania PegIFN α z IFN α rekombinowanym (3 prace), PegIFN α 2a z PegIFN α 2b (4 prace) oraz PegIFN α z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) (3 prace). Wszystkie zidentyfikowane badania opisano jako randomizowane próby kliniczne, natomiast podwójne zaślepienie raportowano tylko w 3 pracach. Badania cechowały się bardzo zróżnicowaną wiarygodnością (od 1 do 5 pkt w skali Jadad), przy czym najlepiej oceniono próby porównujące skuteczność PegIFN α z DAA. W 9 badaniach populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu WZW C, zaś w pojedynczym badaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W badaniach brali udział pacjenci zarażeni HCV o różnych genotypach, przy czym we wszystkich włączonych pracach dostępna była analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ten czynnik.

■ Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań pierwotnych

Pacjenci wcześniej nieleczeni

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zastosowanie SBV i RBV pozwalało uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u ponad 90% pacjentów niezależnie od genotypu wirusa, w tym u 97% pacjentów GT2 HCV, 92% pacjentów GT3 HCV, około 95% pacjentów GT4 oraz u 100% pacjentów zarażonych GT5–6 HCV.

Odsetek pacjentów osiągających SVR12 w badaniach dla schematu trójlekowego (SBV w skojarzeniu z PegIFN i RBV) wynosił natomiast odpowiednio od 82% do 96% w populacji zarażonej GT4 HCV oraz 100% w populacji zarażonej GT5–6. Nie odnaleziono danych dla populacji zarażonej GT3 HCV.

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badania przeprowadzone u pacjentów zarażonych GT2, GT3 i GT4 HCV wskazują, iż SBV stosowany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi pozwala na uzyskanie SVR u większości chorych, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem interferonów nie przyniosła oczekiwanych efektów, w tym średnio u 88% chorych zarażonych GT2 HCV, u 79-83% pacjentów zarażonych GT3 HCV oraz u 87% chorych zarażonych GT4 HCV.

■ Wyniki analizy porównawczej

W badaniach z randomizacją (FISSION, POSITRON) wykazano, że stosowanie 12-tygodniowej terapii SBV i RBV istotnie statystycznie zwiększa odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych w porównaniu z terapią standardową (PR24) u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV (97% vs 78%, RB = 1,25 [1,09; 1,43]), a także w porównaniu z placebo u chorych nie kwalifikujących do leczenia interferonem zakażonych GT2 HCV (93% vs 0%).

W porównaniu pośrednim bez dostosowania stwierdzono, że uśredniony odsetek osób zakażonych GT3 HCV uzyskujących odpowiedź SVR był najwyższy w grupie SBV (92%), podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR24) wynosiła 64%. Analogicznie, SBV zarówno w terapii trójlekowej, jak i dwulekowej, u chorych dotąd nieleczonych zarażonych GT4 HCV cechował się wyższym prawdopodobieństwem uzyskania SVR niż dwulekowa terapia standardowa (wynik skumulowany odpowiednio: 92% dla SBV w terapii trójlekowej, 95% dla SBV w terapii dwulekowej oraz 53% dla terapii standardowej). Podobne zależności zaobserwowano także w populacji pacjentów zarażonych GT5–6 HCV (wynik skumulowany: 98% dla SBV w terapii trójlekowej oraz 50% dla terapii standardowej).

SBV stanowi również wysoce korzystną alternatywę terapeutyczną u osób, u których wcześniejsza terapia oparta na interferonach nie przyniosła oczekiwanych efektów. Terapia SBV w schematach zgodnych z ChPL pozwala na uzyskanie SVR12 u 80% do 88% chorych w zależności od genotypu, podczas gdy skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) ocenia się na 10–63% (w zależności od genotypu), zaś brak leczenia przeciwwirusowego, cechuje się całkowitym brakiem skuteczności wirusologicznej.

■ Wnioski końcowe

Terapia z wykorzystaniem SBV u chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo zakażonych GT2–6 HCV cechuje się zdecydowanie wyższą skutecznością wirusologiczną w porównaniu z terapią opartą na PegIFNα oraz RBV. Ponadto SBV w skojarzeniu z RBV może być stosowany u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub

nietolerancję INF. Terapia z wykorzystaniem SBV przynosi także szczególnie wysokie korzyści kliniczne osobom zakażonym GT2–6 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na interferonach.

W trakcie terapii SBV oraz RBV pogorszenie jakości życia było znamienne statystycznie mniejsze niż w przypadku stosowania terapii standardowej oraz wracało do wartości wyjściowych (przed rozpoczęcia terapii) po 12 tygodniach od zakończenia terapii.

Dodanie SBV do terapii standardowej nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych, natomiast schematy złożone z SBV oraz RBV cechują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż terapia PegIFN α oraz RBV.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej **była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa** terapii polegającej na dodaniu sofosbuviru (SBV) do peginterferonu alfa i rybawiryny (PegIFN α + RBV) lub do monoterapii rybawiryną (RBV) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) ██████████ ██████████ zakażonych wirusem o genotypie 2, 3, 4, 5 lub 6 (GT2–6), u których

- dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego lub
- wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe) w oparciu o analizę wytycznych praktyki klinicznej i po uwzględnieniu dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce. Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.3 i 3.4 niniejszej analizy.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Genotyp HCV	Populacja docelowa		Interwencja		Komparator	
	I linia leczenia	II linia leczenia	I linia leczenia	II linia leczenia	I linia leczenia	II linia leczenia
GT2	✓	✓	SR12	SR12	PegIFNα + RBV / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
GT3	✓	✓	SPR12 / SR24	SPR12 / SR24	PegIFNα + RBV / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
GT4	✓	✓	SPR12 / SR24 ^a	SPR12 / SR24 ^a	PegIFNα + RBV / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
GT5	✓	✓	SPR12 / SR24 ^a	SPR12 / SR24 ^a	PegIFNα + RBV / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
GT6	✓	✓	SPR12 / SR24 ^a	SPR12 / SR24 ^a	PegIFNα + RBV / Brak leczenia przeciwwirusowego ^a	Brak leczenia przeciwwirusowego / PR48
Punkty końcowe						

• **Skuteczność kliniczna:**

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),
 - wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR),
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby,
- Jakość życia w skali SF-36 i EQ-5D;

• **Bezpieczeństwo:**

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

✓ – SBV wskazany do refundacji;

a) Dotyczy wyłącznie pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą wywołaną przez wirus HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność HCV RNA we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [1, 2]

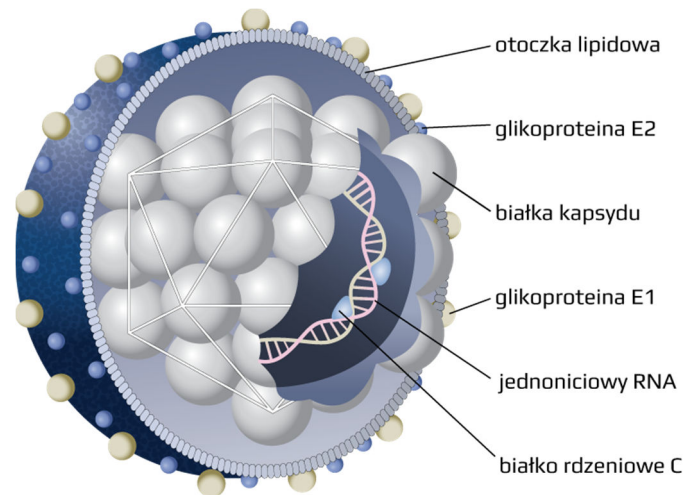
Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

2.2. Etiologia

2.2.1. Budowa wirusa

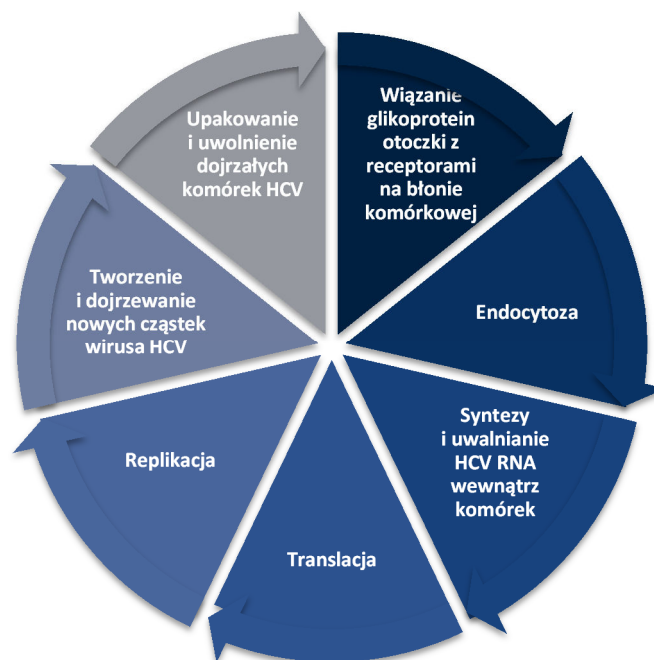
Wirus zapalenia wątroby typu C jest otoczkowym, kulistym wirusem RNA zaliczanym do rodziny *Flaviviridae*. Genom HCV stanowi jednoniciowy łańcuch RNA o długości około 9500 nukleotydów, zamknięty w proteinowym rdzeniu zbudowanym z białek C. [3, 4] Warstwa zewnętrzna składa się z otoczki białkowo-lipidowej, w której znajdują się białka E1 oraz E2. Ponadto, materiał genetyczny wirusa koduje szereg białek niestrukturalnych (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5, NS5A, NS5B) uczestniczących w replikacji cząsteczki. Białka regionu NS5A interferują z układem odpornościowym chorego, powodując zahamowanie RNA-zależnej kinazy białkowej (PKR), będącej krytycznym czynnikiem dla antywirusowej aktywności interferonów. [4, 5]

Rysunek 1.
Budowa genomu wirusa HCV



Przebieg procesu replikacji wirusa nie został do końca poznany, wynika to z braku modelu zwierzęcego oraz trudności w namnażaniu wirusa w warunkach laboratoryjnych. [6, 7] Wiadomo, że cykl replikacji rozpoczyna się połączeniem glikoprotein otoczki z receptorami na błonie komórkowej gospodarza. Za proces ten odpowiada białko powierzchniowe CD81, które jest zaangażowane w wiązanie peptydu kapsydowego E2 znajdującego się na powierzchni wirusa. Istnieją przypuszczenia, iż receptorami dla HCV mogą być również SR-BI, LDL, DC-SIGN i L-SIGN. [8–11] Cykl replikacyjny wirusa HCV został przedstawiony w sposób schematyczny na poniższej rycinie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Cykl replikacji wirusa HCV [12]



2.2.2. Drogi zakażenia

Wirusowe zapalenie wątroby typu C przenosi się przez krew, do infekcji wirusem dojść może wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Szacuje się, iż w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. [1] Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczek do zębów, maszynek do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznane. [12] Do grupy osób szczególnie narażonych zalicza się:

- pacjentów po wielokrotnej transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych;
- chorych na hemofilię;
- pacjentów po dializach i przeszczepach;
- narkomanów oraz partnerów seksualnych osób chorych.

Dużym ryzykiem zakażenia obarczeni są także pracownicy medyczni, w szczególności personel oddziałów zabiegowych. [12]

2.2.3. Genotypy i mutacje

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%) [13]. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 2). [5, 14] Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale dotyczącym epidemiologii (Rozdz. 2.6.2).

Tabela 2.
Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]

Genotyp	Region
1, 2, 3	Cały świat
4	Bliski Wschód, Afryka
5	Południowa Afryka
6	Azja Południowo-Wschodnia

Patogenność i podatność wirusa na interferon jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o genotypie 1 zazwyczaj wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną. Zaobserwowano także, iż infekcja

podtypem 1b częściej prowadzi do rozwoju marskości wątroby oraz pojawienia się pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) niż zakażenie pozostałymi typami wirusa. [5]

Genom HCV cechuje się bardzo wysokim stopniem mutagenności, zwłaszcza w obszarze regionu kodującego glikoproteinową otoczkę E2. Na podstawie średniej produkcji kopii wirusa (ok. 10^4 – 10^5 kopii/dobę) oraz wielkości genomu (ok. 10^4 nukleotydów) oszacowano, że w przewlekłym zakażeniu liczba nowych mutacji wynosi od 10^9 do 10^{12} na dobę. Tak wysoka częstość występowania mutacji stanowi barierę dla przygotowania skutecznej szczepionki, ponieważ odtworzenie struktury konformacyjnej epitopów regionu zmiennego otoczki E2 jest niemalże niemożliwe. [5, 13]

2.3. Obraz kliniczny

2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C

Organizm ludzki jest jedynym znanym rezerwuarem HCV. W pierwszym etapie zakażenia dochodzi do rozwoju ostrego WZW C, które w większości przypadków przebiega bezobjawowo, co utrudnia właściwą i szybką diagnozę. Oznaki zakażenia występują u około 20–30% zakażonych, zazwyczaj po 3 do 12 tygodniach od momentu zakażenia. [2] Najczęstszym objawem jest niewielkie powiększenie wątroby, natomiast mogą też występować: zmęczenie, zmniejszenie łaknienia, dyskomfort w jamie brzusznej, ból mięśni, nudności i ogólne osłabienie. [1, 2] U około 15–25% zakażonych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, najczęściej poprzedzonej objawowym ostrym zapaleniem wątroby. U blisko 75–85% pacjentów obecność wirusa oraz podwyższony poziom markerów stanu zapalnego wątroby utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, co oznacza przejście zakażenia w stan przewlekły. [1, 2] Przewlekłe WZW C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. Niekiedy pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero w wyniku rozwijającej się marskości wątroby. U większości pacjentów (około 70%) przewlekłe WZW C manifestuje się też w postaci niespecyficznych objawów pozawątrobowych, takich jak: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych. [1]

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. [1] W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu obserwuje się postępujące uszkodzenie wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego miększu dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji powoduje to bliznowacenie narządu, określane mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczkę, a nawet do zgonu. Uważa się, iż jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest usunięcie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe zmierzające do eliminacji wirusa z organizmu. [16, 17]

Szczegółowe informacje dotyczące etapów rozwoju włóknienia wątroby oraz metody jego oceny przedstawiono w kolejnych rozdziałach (Rozdział 2.4.1 oraz 2.5.2). W najbardziej zaawansowanych stadiach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC. [1]

2.4. Rokowanie i powikłania

Rokowanie u pacjentów z przewlekłym WZW C związane jest z tempem progresji zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby. Większość zgonów związanych z infekcją następuje w wyniku rozwoju chorób będących następstwem zaawansowanych zmian histopatologicznych wątroby (np. HCC, piorunujące zapalenie, schyłkowa lub jawna niewydolność oraz marskość wątroby). [1]

2.4.1. Włóknienie wątroby

Włóknienie wątroby, polegające na zastąpieniu uszkodzonej tkanki narządu elementami tkanki łącznej, jest konsekwencją i podstawową oznaką przewlekłego WZW C. Rozwija się ono w wyniku długotrwałego okresu zapalnego w połączeniu z aktywacją mechanizmów odpowiedzialnych za gojenie ran. W procesie tym kluczową rolę odgrywają wątrobowe komórki gwiazdiste, aktywowane w okresie zapalenia do postaci miofibroblastów, które wydzielają czynniki wzrostu oraz elementy macierzy pozakomórkowej umożliwiające rozwój tkanki łącznej. Włóknienie wątroby prowadzi do przebudowy architektury narządu i upośledza funkcję wątroby.

Tempo progresji zwłóknienia wykazuje dużą zmienność u chorych z przewlekłym WZW C. W pierwszych fazach zwłóknienie zlokalizowane jest w obszarze wrotnym lub okołowrotnym wątroby. W dalszych etapach rozprzestrzenia się na kolejne obszary wrotne, co określane jest jako pomostowanie wrotno-wrotne, a następnie zniekształca strukturę wewnątrzrzazikową. Kluczowymi czynnikami ryzyka dla rozwoju włóknienia są: podeszły wiek, płeć męska, BMI powyżej normy, choroby współtowarzyszące (np. HIV). [16, 17] W przeglądzie systematycznym Thein 2008 oszacowano prawdopodobieństwa przejść do kolejnych etapów włóknienia u pacjentów dotąd nieleczonych z przewlekłym WZW C. [18] Na podstawie metaanalizy wyników 111 badań obejmujących łącznie 33 121 pacjentów wykazano, iż średnio rocznie do rozwoju początkowego stadium zwłóknienia (określanego jako F1 w skali METAVIR) dochodzi u 12% chorych. Uśrednione prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia, w których pojawia się najpierw niewielka ilość przegród (F2), a następnie pomostowanie wrotno-wrotne z dużą ilością przegród (F3), aż w konsekwencji dochodzi do rozwoju marskości (F4) wahało się w przedziale od 0,085 do 0,120 (Tabela 3). [18]

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [18]

Etapy przejścia	Średnie roczne prawdopodobieństwo progresji [95% CI]
F0→F1	0,117 [0,104; 0,130]
F1→F2	0,085 [0,075; 0,096]
F2→F3	0,120 [0,109; 0,133]
F3→F4	0,116 [0,104; 0,129]

2.4.2. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym dochodzi do zaawansowanego zwłóknienia w obrębie całego narządu i powstania nieprawidłowych guzków regeneracyjnych. Konsekwencją zmian strukturalnych, związanych z marskością wątroby, jest zaburzenie czynności narządu. [1] WZW C stanowi jeden z czynników etiologicznych marskości, do której może dochodzić w wyniku zapalenia przewlekłego lub nawrotów choroby. [1] Czynniki, które są związane z szybszym rozwojem marskości, to między innymi: płeć męska, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, nadwaga i otyłość, zwiększone stężenie żelaza, stłuszczenie wątroby, czy też zakażenie genotypem 3 HCV. [1, 19]

Badania epidemiologiczne wskazują jednak, iż ryzyko rozwoju marskości u osób cierpiących na WZW C charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością. W przeglądzie Baptiste 2010, do którego włączono 44 badania obejmujące łącznie 6459 pacjentów, średnie roczne ryzyko rozwoju marskości oszacowano na 0,8%, przy czym wartości raportowane w poszczególnych badaniach wahały się w zakresie od 0,03% do 6%. Estymowane rozpowszechnienie marskości po 20 latach od zakażenia określono na 15%. [20] Podobne wyniki chorobowości raportowano w przeglądzie Thein 2008, w którym średni estymowany odsetek osób z marskością wątroby po 20 latach od zakażenia wynosił 16%, przy czym wynik ten wahał się w przedziale od 7% do 18% w zależności od metodologii włączonych prac epidemiologicznych. [18]

Badania wskazują, iż skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do eliminacji HCV z organizmu stanowi istotny czynnik ograniczający tempo rozwoju zwłóknienia, marskości wątroby oraz innych powikłań przewlekłego WZW C. Korzystne rokowanie w populacji uzyskującej trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) potwierdzono w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Morisco 2013 obejmującym 150 pacjentów z SVR. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 lat (około 35% pacjentów obserwowano powyżej 10 lat) odnotowano tylko jeden zgon, a powikłania wątrobowe raportowano zaledwie u 3 chorych. Według autorów niska śmiertelność z powodów wątrobowych w tak długim czasie dowodzi, iż wśród pacjentów z WZW C osiągających SVR ryzyko rozwoju powikłań odległych jest marginalne, a co za tym idzie uzyskanie SVR stanowi dobry marker trwałego wyleczenia przewlekłego WZW C. [21]

Z kolei wyniki randomizowanego badania HALT-C, przeprowadzonego u 1050 pacjentów z histologicznie zaawansowanym WZW C, którzy nie osiągnęli SVR po leczeniu PegIFN α i RBV,

wskazują na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w tej grupie chorych. Średnie roczne ryzyko progresji do marskości wątroby wynosiło 9,9%, natomiast w 8-letnim okresie obserwacji odnotowano 12% zgonów lub transplantacji (oceniało łącznie), w tym u 31% chorych z marskością wątroby wykonano przeszczep. Średnia roczna częstość powikłań wątrobowych wynosiła 3,3% u pacjentów ze zwłóknieniem oraz 7,5% u osób z marskością wątroby. [22]

2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

HCC to pierwotny rak wątroby, który jest powikłaniem marskości wątroby. Średnio do rozwoju HCC dochodzi po około 20 latach od momentu zakażenia HCV, a roczne ryzyko rozwoju tego nowotworu u osób z marskością wątroby waha się w przedziale od 3% do 7%. [19] Zagrożenie rozwojem HCC u chorych na WZW typu C dodatkowo wzrasta wraz ze współistnieniem zakażenia innymi wirusami (HBV, HIV), z obecnością innych schorzeń takich, jak: hemochromatoza, alkoholizm, cukrzyca, otyłość, a także wraz z wiekiem (>60 r.ż.).

Przerzuty HCC spotyka się najczęściej w płucach, rzadziej w układzie kostnym, nerkach, gruczołach nadnerczy, trzustce lub w mózgu. Diagnostyka polega na oszacowaniu stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy, badaniu obrazowym lub biopsji wątroby. Poziom AFP > 400 ng/ml wiąże się z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem rozpoznania HCC. [1, 19]

2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym

Najczęściej występującymi powikłaniami tego typu są zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Infekcja HCV sprzyja pojawieniu się w organizmie gospodarza krioglobulin, co może skutkować rozwojem krioglobulinemii mieszanej typu II, która z kolei średnio u 2–3% chorych prowadzi do objawowego układowego zapalenia naczyń lub błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek. [1]

2.5. Diagnostyka

2.5.1. Testy laboratoryjne

Diagnostyka WZW C opiera się na badaniach serologicznych, które mają na celu wykrycie przeciwciał anti-HCV, a także na czułych metodach molekularnych pozwalających na potwierdzenie obecności HCV RNA (Tabela 4). Badania biochemiczne, pozwalające na detekcję podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), są wyznacznikiem stanu zapalnego w obrębie wątroby, przy czym ich wyniki są mało specyficzne w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W przebiegu przewlekłego WZW C przed wystąpieniem powikłań u ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa. [1, 2, 23] Badania serologiczne wykorzystywane są w ramach diagnostyki wstępnej, najczęściej w ramach badań przesiewowych lub w celu potwierdzenia podejrzenia WZW C.

Diagnostyka przewlekłego WZW C jest trudna i nie może opierać się wyłącznie na pojedynczej ocenie markerów zakażenia, ale musi również uwzględniać kontekst kliniczny. Rozwój formy przewlekłej WZW C związany jest z pojawieniem się w organizmie chorego przeciwciał anti-HCV (po 6–8 tyg. od zakażenia), czemu u około 50% chorych towarzyszy wzrost aktywności ALT, a tylko u 10% zakażonych żółtaczka i inne objawy. [24] Obecność przeciwciał anti-HCV jest jednak charakterystyczna zarówno dla ostrej, jak również dla przewlekłej formy zakażenia, stąd pozytywny wynik testu serologicznego, zwłaszcza bez wiedzy o momencie zakażenia, nie może stanowić podstawy diagnozy przewlekłego WZW C. Pozytywny wynik testu serologicznego i brak obecności HCV RNA w oznaczeniu może wskazywać na wczesne przewlekłe zakażenie wirusem HCV lub zakażenie ostre w okresie przejściowym z obniżonym poziomem wirerii HCV RNA. Z kolei brak przeciwciał w surowicy przy jednoczesnej obecności HCV RNA sugeruje wczesne stadium ostrego WZW C lub zakażenie przewlekłe u osób z obniżoną odpornością. Zasady interpretacji testów diagnostycznych wykonywanych podczas diagnozy HCV przedstawiono poniżej (Tabela 5). [25]

Tabela 4.
Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C

Anty - HCV	HCV RNA	Diagnoza
(+)	(+)	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub ostre WZW C w zależności od kontekstu klinicznego;
(+)	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • wczesne przewlekłe WZW C; • ostre WZW C w przypadku niskiego poziomu wirerii;
(-)	(+)	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe WZW C u pacjenta z immunosupresją; • wczesne ostre WZW C; • wynik fałszywie pozytywny;
(-)	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • brak infekcji HCV.

Ze względu na brak jednoznacznej interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymywania się HCV RNA we krwi przez okres kilku miesięcy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2014 roku diagnoza przewlekłego WZW C wymaga utrzymywania się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych. [26] Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby został przedstawiony poniżej (Tabela 5). [25]

Tabela 5.
Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1]

Test/ wynik testu		Interpretacja/Postępowanie
Badania przesiewowe (test na obecność anty-HCV)		
Negatywny	ALT w normie	Brak infekcji HCV, koniec diagnostyki
	podwyższony poziom ALT	Konieczność potwierdzenia diagnozy metodą molekularną
Pozytywny	ALT w normie (brak czynników ryzyka)	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
	podwyższony poziom ALT lub ryzyko zakażenia HCV	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
Jakościowe oznaczenie HCV RNA		
Negatywny		Należy zakończyć diagnostykę, o ile nie ma wskazań klinicznych.
Pozytywny		Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
Ilościowe oznaczenie HCV RNA		
Negatywny		Po upływie 6–12 miesięcy należy powtórzyć ilościowe oznaczenie HCV RNA.
Pozytywny		Oznaczenie genotypu HCV i kwalifikacja do leczenia

2.5.2. Badania histopatologiczne

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Wykonanie biopsji zalecane jest u pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem HCV, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia. Ocenie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Aktualnie na świecie stosuje się różne systemy klasyfikacji zmian w obrazie histologicznym. W dalszej części rozdziału zaprezentowano skrócony opis najczęściej stosowanych metod gradacji zmian histologicznych. [1, 27]

2.5.2.1. Klasyfikacja zmian martwiczo-zapalnych

Pierwszy system pozwalający na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych (HAI) został zaprojektowany przez **Knodella** na podstawie 14 próbek pobranych od 5 pacjentów. Skala ta opisuje trzy kategorie zmian martwiczo-zapalnych narządu (martwicę kęsową i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych) oraz ocenia poziom włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, przy czym zastosowany system punktowania nie jest ciągły (1,3,4,5,6,10). Sumaryczna punktacja z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty (Tabela 2). [27, 28] Po wprowadzeniu skali do użytku okazało się, że zaproponowany system oceny zmian nie jest informatywny, co wynikało z sumowania oceny uzyskanej w kategoriach dotyczących zmian martwiczo-zapalnych oraz włóknienia. W efekcie wynik biopsji u pacjenta

z marskością i nieznaczną aktywnością martwiczo-zapalną mógł być podobny do chorego z umiarkowaną aktywnością zapalną i minimalnymi oznakami włóknienia. [27, 28]

Tabela 6.
Ocena zmian histologicznych według skali Knodella

Okolowrotna martwica ± martwica przęsłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
brak	0	brak	0	brak	0	brak	0
łagodna martwica kęsowa	1	łagodne (ciałka kwasochłonne, zwyrodnienie balonikowe i/lub rozrzucone ogniska martwicy w <1/3 płacików lub guzków)	1	łagodna (komórki zapalne w <1/3 przewodów)	1	rozszerzanie się włóknienia wrotnego	1
umiarkowana martwica kęsowa (< 50% obwodu przewodów wrotnych)	3	umiarkowane (zlokalizowane w 1/3–2/3 płacików lub guzków)	3	umiarkowana (zwiększona odpowiedź zapalna w 1/3–2/3 przewodów)	3	pomostowe włóknienie (wrotno-wrotne lub wrotno-kawalne)	3
znacząca martwica kęsowa (> 50% obwodu przewodów wrotnych)	4						
umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	5	znaczne (zlokalizowane w >2/3 płacików lub guzków)	4	znaczna (gęste upakowanie komórek zapalnych w >2/3 przewodów)	4	marskość	4
znaczna martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	6						
martwica wielkoguzkowa	10						

W związku z ograniczeniami skali Knodella w późniejszym okresie zaproponowano szereg innych systemów pozwalających na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych i włóknienia wątroby:

Skala Ishaka, powstała w wyniku modyfikacji skali Knodella. Główna różnica w porównaniu z pierwowzorem polegała na separacji oceny zmian martwiczo-zapalnych od włóknienia narządu. Dodatkowym elementem było wprowadzenie ciągłości oceny punktowej, co ułatwiało interpretację prezentowanych wyników. Ocenę zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oparto na 18-punktowej skali, podzielonej na 4 podkategorie (z martwicą zlewną jako osobną kategorią zmian). Ocenę włóknienia dokonuje się na skali punktowej *staging* od 0 (brak włóknienia) do 6 (marskość) (Tabela 7). [42, 43]

Tabela 7.
Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych		pkt
Rozdzielne okołowrotne lub okołoprzegrodowe zapalenie (martwica kęsowa)		
Brak		0
Łagodne (ogniskowe, parę obszarów wrotnych)		1
Łagodne/umiarkowane (ogniskowe, większość obszarów wrotnych)		2
Umiarkowane (ciągłe dookoła <50% przewodów lub przegród)		3
Ciężkie (ciągłe dookoła >50% przewodów lub przegród)		4
Martwica zlewna		
Brak		0
Ogniskowa martwica zlewna		1
Strefa 3 martwicy w części obszarów		2
Strefa 3 martwicy w większości obszarów		3
Strefa 3 martwicy + okazjonalne pomostowanie wrotno-centralne		4
Strefa 3 martwicy + wiele pomostowań wrotno-centralnych		5
Pęcherzykowa lub wielkopęcherzykowa martwica		6
Ogniskowa (miejskowa) martwica lityczna, apoptoza i zapalenie ogniskowe		
Brak		0
Jedno ognisko lub mniej pod powiększeniem 10x		1
Dwa do czterech ognisk pod powiększeniem 10x		2
Pięć do dziesięciu ognisk pod powiększeniem 10x		3
Więcej niż dziesięć ognisk pod powiększeniem 10x		4
Zapalenie wrotne		
Brak		0
Łagodne, parę lub wszystkie obszary wrotne		1
Umiarkowane, parę lub wszystkie obszary wrotne		2
Umiarkowane/znaczne wszystkie obszary wrotne		3
Znaczne wszystkie obszary wrotne		4
Maksymalny wynik punktowy		18
Nasilenie zwłóknienia		pkt
Brak włóknienia		0
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w części obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		1
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		2
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, okazjonalne wrotno-wrotne pomostowanie (p-p)		3
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego obszarów wrotnych, znaczne wrotno-wrotne pomostowanie oraz wrotno-centralne (p-c)		4
Znaczne pomostowanie (p-p i/lub p-c) z okazjonalnymi guzkami (niepełna marskość)		5
Marskość, prawdopodobna lub pewna		6
Maksymalny wynik punktowy		6

Zmodyfikowana skala Scheuera polega na ocenie zaawansowania zapalenia oraz włóknienia w dwóch odrębnych skalach z ciągłą punktacją w zakresie od 0 do 4 punktów. Dodatkową zaletą jest zakwalifikowanie martwicy przęsłowej do zmian zapalnych śródzrazikowych. Wyższa ocena punktowa w poszczególnych kategoriach oznacza odpowiednio wysoką aktywność zapalną lub bardziej zaawansowane włóknienie wątroby. Szczegółowe kryteria oceny przedstawiono poniżej (Tabela 8). [42, 43]

Tabela 8.
Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera

Aktywność zapalna (<i>grading</i>)	pkt
Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych	0
Aktywność niewielka: skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrazikowa, zachowane blaszki graniczne	1
Aktywność mierna: naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy kęsowej, pojedyncze ogniska martwicy w zrazikach	2
Aktywność średnia: martwica kęsowa obejmująca mniejszość obwodu blaszki granicznej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach	3
Aktywność duża: martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej, dużego stopnia aktywność zapalna śródzrazikowa z tworzeniem martwicy mostkującej	4
Zasięg włóknienia (<i>staging</i>)	
Norma – pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych	0
Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych	1
Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika	2
Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektoniki zrazików bez odczynu regeneracyjnego	3
Rozsiane włóknienie lub marskość	4

Skala METAVIR pozwala na określenie stopnia aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (od 0 do 3). Algorytm oceny aktywności histologicznej obejmuje ocenę stopnia nasilenia martwicy kęsowej oraz martwicy zrazikowej. Ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (od 0 do 4) (Tabela 9). [27, 29]

Tabela 9.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR

Aktywność histologiczna	
Brak aktywności	A0
Minimalna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Stopień zwłóknienia	
Brak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia bez przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z rzadko występującymi przegrodami	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z wieloma przegrodami	F3
Marskość wątroby	F4

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie poszczególnych systemów klasyfikacji zmian histopatologicznych w obrębie wątroby. Wszystkie z opisywanych skal w identyczny sposób oceniają brak zwłóknienia oraz jego początkowe stadium (odpowiednio F0 oraz F1). Znaczące różnice

między poszczególnymi skalami dotyczą natomiast bardziej zaawansowanych stadiów włóknienia i marskości. Skale Scheuera oraz METAVIR w ten sam sposób oceniają marskość wątroby, przy czym skala METAVIR nie pozwala na odróżnienie zmian z zaburzeniem architektury zrazików od marskości, podczas gdy oba stany podlegają odmiennej ocenie w skali Scheuera (Tabela 10). [29]

Tabela 10.
Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby

Skala	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych w obrębie wątroby					
	Zwłóknienie niektórych przewodów wrotnych	Włóknienie wrotne/ okołowrotne	Przegrody; Włóknienie wrotno-wrotne	Przegrody; Włóknienie wrotno-wrotne i wrotno-centralne	Przegrody z zaburzeniem architektury zrazików	Marskość
Ishaka	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Scheuera	F1	F2	F2	F3	F3	F4
METAVIR	F1	F1	F2	F3	F4	F4

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Dane światowe

Wirusowe zapalenie wątroby typu C, po raz pierwszy zidentyfikowane i opisane w 1989 roku, uznawane jest przez WHO za jedno z największych światowych zagrożeń epidemiologicznych. Szacuje się, że obecnie od 120 do 170 milionów osób na świecie jest zakażonych WZW C, natomiast śmiertelność z powodu chorób wątroby związanych z WZW C wynosi ponad 350 tys. osób rocznie. [30] Największe rozpowszechnienie (powyżej 3,5%) notuje się w krajach Środkowej i Wschodniej Azji, Północnej Afryki, a także w krajach Bliskiego Wschodu. Najniższą endemią cechują się z kolei takie regiony, jak: Ameryka Północna, Australia oraz Zachodnia i Północna Europa. [31] Według raportu przedstawionego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w 2010 roku w 26 europejskich krajach zarejestrowano 26 678 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków HCV, co odpowiada uśrednionej rocznej zapadalności w wysokości 6,93 przypadków na 100 tys. mieszkańców. [32]

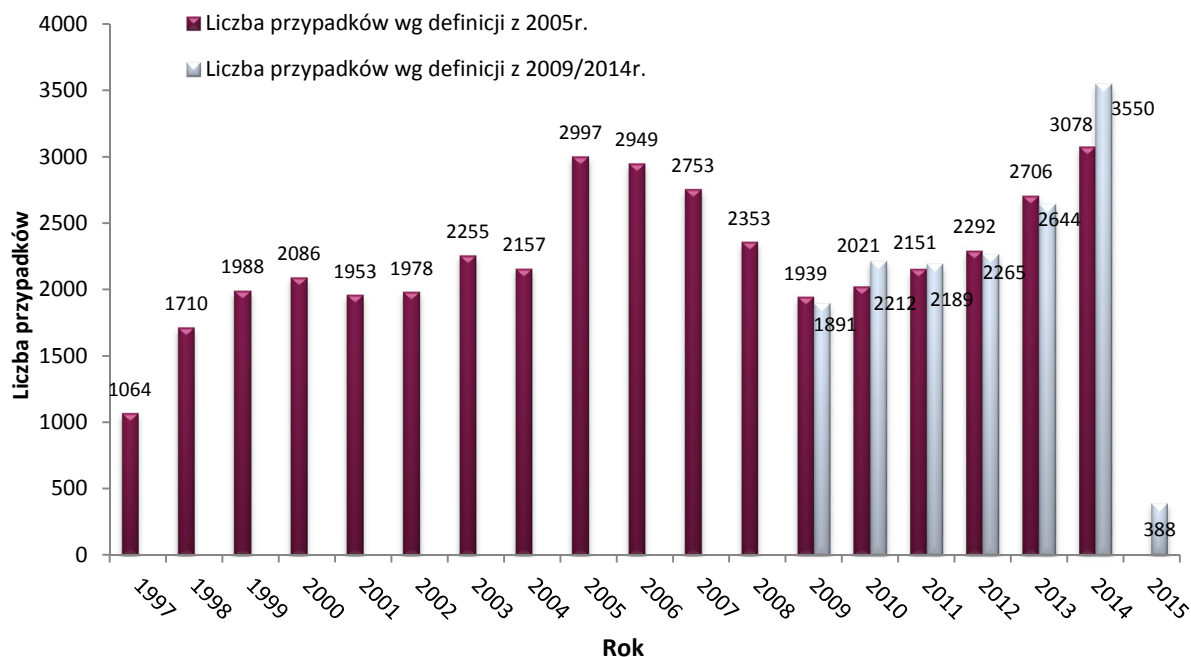
2.6.2. Dane polskie

Szacuje się, że odsetek wynoszący około 2% polskiej populacji jest zakażony wirusem HCV [30]. Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań rejestruje się w systemie nadzoru epidemiologicznego od 1997 r. [33–35] Raporty publikowane są na stronach Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) oraz Polskiego Towarzystwa Higienicznego (PTH) w postaci bazy EPIMELD. Zgłoszenia WZW C są obecnie klasyfikowane według dwóch definicji zatwierdzonych przez Komisję Europejską. [35] Pierwsza ustanowiona w 2005 roku obejmuje przypadki objawowe lub przebiegające

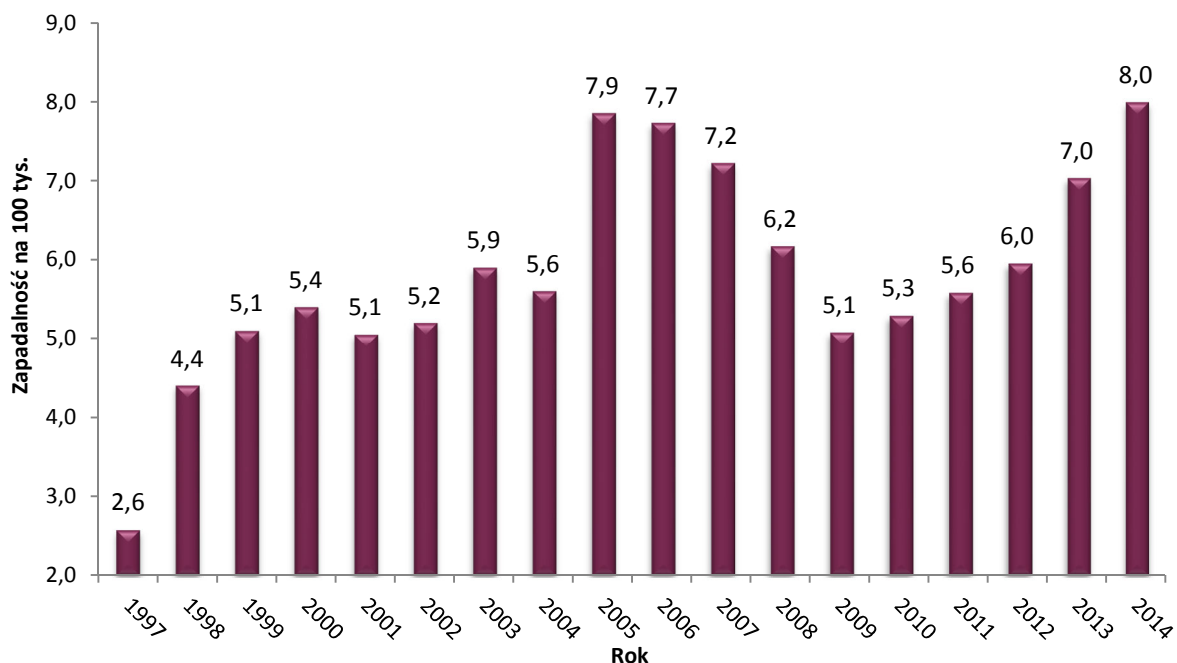
z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone obecnością przeciwciał, natomiast definicja poprawiona (2009 r.) obejmuje przypadki potwierdzone laboratoryjnie. W Polsce w latach 1997–2005 rejestracja przypadków odbywała się zgodnie, choć nieformalnie, z definicją przedstawioną przez UE w 2005 roku. [33, 35]

W latach 1997–2004 liczba zarejestrowanych przypadków wirusowego zakażenia wątroby typu C mieściła się w zakresie 1,0–2,2 tys., co odpowiadało rocznemu wskaźnikowi zapadalności na poziomie 2,58-5,6/100 tys. osób. W roku 2005 nastąpił nagły wzrost liczby zgłaszanych zachorowań do niemal 3 tys., co stanowiło wzrost o 37% w stosunku do średniej z lat poprzednich (Wykres 1, Wykres 2). Przyrost ten najprawdopodobniej był spowodowany wzrostem świadomości pacjentów oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, a także niewielkim spadkiem liczby zgonów spowodowanych WZW C. [30, 36] W kolejnych latach (2005–2009) liczba nowo zarejestrowanych przypadków zmalała, a wraz z końcem 2009 r. osiągnęła najmniejszą wartość (tj. 1939 przypadków) na przestrzeni ostatniego piętnastolecia. [36–39] Od tego czasu obserwuje się trend wzrostowy zachorowań na WZW C rejestrowanych według obu stosowanych definicji. W 2013 r. zdiagnozowano łącznie 2 706 przypadki WZW C, co odpowiada zachorowalności na poziomie 7,03 przypadków na 100 tys., mieszkańców. Natomiast w 2014 r. zarejestrowano 3 078 przypadki WZW C, co odpowiada zachorowalności na poziomie 7,99 przypadków na 100 tys. mieszkańców i jest to najwyższa zaobserwowana dotychczas wartość. [40] Ponadto w okresie od stycznia do 15 lutego 2015 roku odnotowano 388 nowe przypadki WZW C, co stanowi 22% wzrost w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku. [41]

Wykres 1.
Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–15.02.2015 [33, 35–51]

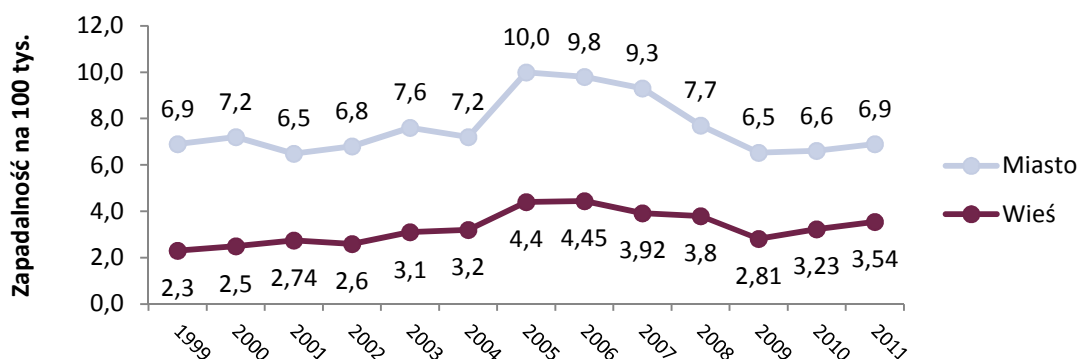


Wykres 2.
Zapadalność na WZW C w Polsce w latach 1997–2014 [33, 35–40, 42–49, 52]

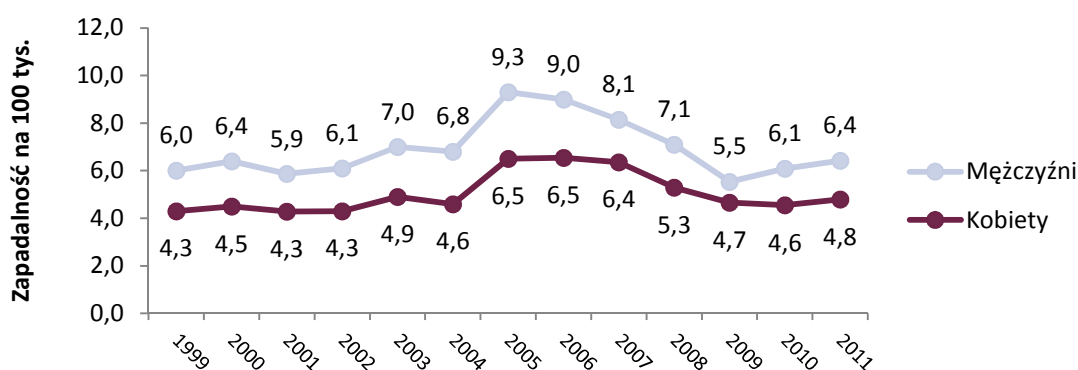


Profil zachorowalności w Polsce różni się w zależności od uwarunkowań geograficznych, jak również od innych czynników, takich jak np. płeć oraz wiek. Od początku rejestracji WZW C zapadalność na terenach miejskich wyraźnie przewyższa zapadalność we wsiach, a także jest większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. (Wykres 3, Wykres 4). Na podstawie danych z 2010 roku można stwierdzić, iż pomimo niewielkich zmian w zachorowalności w skali kraju, zróżnicowanie tego współczynnika w województwach jest dość duże, od 0,76 w woj. małopolskim do 13,85 w lubuskim. [33, 42]

Wykres 3.
Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49]



Wykres 4.
Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1997-2011 [33, 36–39, 42–49, 51]



Szczegółowe informacje dotyczące liczby nowych przypadków przewlekłego WZW C w Polsce nie są dostępne, gdyż obecnie przyjęte kryteria diagnostyczne w ramach raportów epidemiologicznych nie pozwalają na jednoznaczne rozróżnienie postaci ostrej od przewlekłej WZW C.

Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z raportów o liczbie świadczeń realizowany w ramach tego programu. Liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego) w latach 2011–2014, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 11). W pierwszym półroczu 2013 roku do programu kwalifikowano ok. 693 pacjentów miesięcznie (w ciągu roku zakwalifikowano łącznie 7 111 osób). W analogicznym okresie 2014 roku do programu włączano ok. 830 pacjentów miesięcznie (w pierwszym półroczu 2014 roku włączono 4977 pacjentów). [53] Dane za poprzednie lata (2011–2012) nie pozwalają określić precyzyjnie, ilu pacjentów włączono do programu. W roku 2011 przez pierwsze pół roku pacjenci byli leczeni w ramach wspólnego programu dla WZW B i WZW C, natomiast w roku 2012 przez pierwsze pół roku obowiązywał program terapeutyczny, a przez kolejne pół – program lekowy (raportowane liczby pacjentów mogą się pokrywać).

Na populację pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia, składają się nowe przypadki przewlekłego WZW C, pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii, a także pacjenci zdiagnozowani w uprzednich latach, spełniający kryteria włączenia do programu.

Tabela 11.
Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013

Parametr	VII-XII 2011	2012 (TPZ)	2012 (PL)	2013	I-VI 2014
Liczba osób w TPZ/PL	2 312	5 573	6 544	7 844	6 015

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV i brakiem włókienia lub minimalnym włókieniem nie zostali uwzględnieni w opisywanym zestawieniu, przy czym nie stanowią oni populacji docelowej niniejszej analizy. Informacje z raportów NFZ nie obejmują pacjentów z przewlekłym WZW C, u których nie

rozpoczyna się terapii w oczekiwaniu na dostępność bardziej efektywnych interwencji. Przykładowo, wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do PL po 2012 roku może być związany z wprowadzeniem nowych opcji terapeutycznych do programu lekowego, tj. BOC oraz TVR. W związku z powyższym należy przyjąć, iż w rzeczywistości liczba nowych przypadków przewlekłego WZW C w Polsce może być większa niż liczba chorych objętych programem lekowym.

2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia włóknienia wątroby w populacji chorych na przewlekłe WZW C w Polsce. Najbardziej wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia zmian histopatologicznych wątroby oraz rozkładu stopnia włóknienia narządu w populacji chorych na przewlekłe WZW C pochodzą z przeglądu systematycznego Thein 2008, którego celem była analiza ryzyka progresji zmian histopatologicznych u osób zakażonych HCV. W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie 111 badań opisujących 33 121 pacjentów, z których u 95% przeprowadzono biopsje wątroby. Chorzy z brakiem włóknienia lub minimalnym włóknieniem w skali METAVIR ($\leq F1$) stanowili 52% całkowitej populacji badanej. Pacjenci z włóknieniem w stopniu $\geq F2$ stanowili zatem 48% populacji badanej, przy czym w związku z różnicami w ocenie zmian histopatologicznych w obszarze włóknienia wrotnego i okołowrotnego ($F1$ w skali METAVIR; $F2$ w skali Scheuera), odsetek osób ze zwłóknieniem $\geq F2$ w skali Scheuera może być większy (Tabela 12). [18]

Tabela 12.
Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia w skali METAVIR

Stopień zwłóknienia	F0	F1	F2	F3	F4
Rozpowszechnieni	17%	35%	22%	14%	12%

2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Zarówno na świecie, jak i w Polsce najczęstszą przyczynę WZW C stanowi zakażenie wirusem HCV o genotypie 1. WHO szacuje, że za 60% wszystkich zakażeń odpowiedzialny jest genotyp 1a oraz 1b. [54]

Najbardziej kompleksowe dane odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych genotypów w populacji polskiej pochodzą z badania ankietowego, w ramach którego zebrano wyniki z 22 ośrodków diagnostycznych mieszczących się w 13 polskich województwach. Łącznie analizą objęto 14 651 pacjentów z WZW C zdiagnozowanych w latach 2003–2012. [55]

Z raportu wynika, iż wirus HCV o genotypie 1 stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny WZW C w Polsce i w latach 2011–2012 odpowiadał za około 87% zachorowań. Wirusy HCV o genotypie 3 i 4 w analogicznym okresie zidentyfikowano odpowiednio u 9% oraz 5% chorych. WZW C o genotypie 2

i 6 zostały natomiast wyizolowane jedynie w pojedynczych przypadkach i odpowiadały za około 0,1% zachorowań każdy. Dane z poszczególnych okresów wskazują na trend wzrostowy odnośnie rozpowszechnienia genotypu 1 oraz malejący dla pozostałych genotypów (Tabela 13). [55]

Tabela 13.
Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012

Rok	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a					
	1	2	3	4	5	6
2003–2004	73%	0%	18%	9%	0%	0%
2005–2006	82%	0%	14%	4%	0%	0%
2007–2008	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2009–2010	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2011–2012	87%	0%	9%	5%	0%	0%

a) Nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami, wyniki przeskalowano.

2.6.5. Śmiertelność

Pomimo iż parametry epidemiologiczne dotyczące zapadalności na WZW C w Polsce na przestrzeni lat wykazują względną stabilizację, w ostatnich 15 latach odnotowuje się niemal nieprzerwany wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW C. W latach 1997–2012 liczba zgonów związanych z przewlekłym WZW C zwiększyła się z 16 do 211 przypadków rocznie, co odpowiadało niemal 14-krotnemu wzrostowi współczynnika umieralności z 0,04 do 0,55/100 tys. osób. W tym samym czasie liczba zgonów oraz współczynnik umieralności związane z ostrą fazą WZW C pozostawały na niezmiennym poziomie (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2012 [33, 36–39, 42–49]

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
1997	16	0,04	7	0,02
1998	26	0,07	8	0,02
1999	33	0,09	8	0,02
2000	44	0,11	7	0,02
2001	63	0,16	10	0,03
2002	86	0,22	5	0,01
2003	106	0,28	10	0,03
2004	111	0,29	12	0,03
2005	108	0,28	6	0,02
2006	125	0,33	6	0,02

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
2007	128	0,34	4	0,01
2008	150	0,39	5	0,01
2009	80	0,21	2	0,01
2010	159	0,42	8	0,02
2011	185	0,48	6	0,02
2012	211	0,55	6	0,02

2.7. Leczenie

2.7.1. Cele terapeutyczne

Głównym celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu, a w dalszej kolejności zmniejszenie wiremii wyrażonej poziomem HCV RNA we krwi, zapobieganie powikłaniom oraz obniżenie liczby zgonów spowodowanych WZW C. Aktualnie w leczeniu WZW C stosuje się pegylowane interferony $\alpha 2a$ lub $\alpha 2b$, rekombinowany interferon α , rybawirynę oraz inhibitory proteaz wirusowych. W zależności od liczby podawanych farmaceutyków wyróżniamy terapie dwu- i trójlekowe. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), czyli niewykrywalny poziom wiremii mierzony zazwyczaj w 24 tyg. lub w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. Definiuje się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii (Tabela 15), które pozwalają klinicyście na weryfikację podatności pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii.

Tabela 15.
Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 56]

Odpowiedź	Definicja
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4 tyg. leczenia
Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna (eRVR)	HCV RNA <10-15 IU/ml w 4. i 12. tyg. leczenia
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
<ul style="list-style-type: none"> • Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (pEVR) • Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR) 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalny poziom HCV RNA • niewykrywalny poziom HCV RNA

Odpowiedź	Definicja
Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 12/24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny	Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót	Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi	Wykrywalna wiremia HCV RNA w trakcie leczenia
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie	Redukcja HCV RNA < 2 log ₁₀ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

2.7.2. Strategie terapeutyczne

Do niedawna standardowe leczenie u wszystkich pacjentów z przewlekłą postacią WZW C stanowiła terapia nieswoista, polegająca głównie na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego chorego do odpowiedzi przeciwwirusowej. [25, 57–61] W tym celu złotym standardem postępowania był **PegIFN α** , który dla wzmocnienia efektu terapeutycznego podawano łącznie z **rybawiryną** - analogiem nukleozydów purynowych, której działanie polega na hamowaniu replikacji RNA wirusa HCV, przy czym podawana w monoterapii nie wykazuje aktywności przeciwwirusowej. [62, 63] Stosowanie terapii opartych na interferonie posiadało szereg ograniczeń związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych [62] oraz niedostateczną skutecznością u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV, zwłaszcza z wariantem TT IL 28B. [64]

W ostatnich latach rozwój badań nad leczeniem przewlekłego WZW C pozwolił na wprowadzenie do terapii szeregu nowych technologii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) pozwalających na znaczące skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie jego efektywności, zwłaszcza u chorych obciążonych wariantem non-CC genu IL28B. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A.

Inhibitory proteazy NS3/NS4A

Dotychczas na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej dopuszczenie do obrotu otrzymały cztery substancje czynne należące do grupy inhibitorów proteaz wirusowych: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), simeprewir (SMV) i parytaprewir. [65–71] Hamują one aktywność proteazy wirusowej NS3/NS4A, która jest niezbędna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV, w związku z czym nie dochodzi do produkcji dojrzałych białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, białko NS3/NS4A odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [71] BOC oraz TVR, zostały zarejestrowane do leczenia przewlekłego WZW C u osób dorosłych zarażonych GT1 HCV. Działają one na początkowe etapy procesu replikacji wirusa HCV, hamując jego postęp w zainfekowanych komórkach gospodarza. Oba leki podaje się w terapii skojarzonej z PegIFN α oraz RBV, co pozwala na

skrócenie czasu stosowania terapii w porównaniu ze schematem dwulekowym (PR). Zarówno BOC, jak i TVR uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej w 2011 roku oraz zostały objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce. Ostatnio, na terenie Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu simeprewir (SMV) w leczeniu pacjentów zarażonych GT1 oraz GT4. [65, 72] SMV, podobnie jak BOC i TVR, zaburza replikację HCV [65, 73]. SMV należy podawać w skojarzeniu z innymi terapiami, w tym w połączeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z SBV. [74] W grudniu 2014 r. na terenie USA, a 16 stycznia 2015 r. na terytorium Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu trójskładnikowy lek Viekirax (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir). Lek ten zawiera w swym składzie parytaprewir i stosuje się go w leczeniu chorych zarażonych GT1 HCV lub GT4 HCV wyłącznie w połączeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi (dazabuwirem lub rybawiryną). [66, 67]

Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B

Sofosbuvir (SBV) oraz dazabuwir (DAS) są obecnie jedynymi substancjami z tej grupy leków, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [66, 67, 75–77] Mechanizm działania obu leków polega na hamowaniu namnażania wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy, co nie ma wpływu na działanie aktywności polimeraz gospodarza. [75, 78] Sofosbuvir wykazuje dużą skuteczność przeciwwirusową i może być stosowany w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV lub w połączeniu z samą RBV. Dzięki temu może być on stosowany również w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do interferonów (Rozdz. 4.1), aczkolwiek u większości pacjentów zastosowanie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV jest opcją z wyboru. [79] Ostatnio na terenie Unii Europejskiej oraz USA w leczeniu pacjentów zarażonych GT1, GT3 oraz GT4 (w USA tylko GT1) dopuszczono do obrotu dwuskładnikowy preparat pod nazwą Harvoni zawierający SBV oraz ledipaswir (LDV), który można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, co pozwala na całkowitą eliminację konieczności podawania PegIFN α . [80]

Dazabuwir (DAS) w 2014 roku został dopuszczony do obrotu na terytorium USA w leczeniu chorych zarażonych GT1 HCV, zaś 16 stycznia 2015 roku Komisja Europejska zaaprobowwała jego stosowanie na terenie UE w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o GT1 i GT4. DAS podaje się wyłącznie w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem (nazwa handlowa Viekirax), będącymi substancjami, które dzięki różnym mechanizmom działania i niepokrywającym się profilom oporności, wykazują silne działanie przeciwwirusowe. Rytonawir nie działa przeciw HCV, jest on inhibitorem izoenzymu CYP3A, który zwiększa ekspozycję na będący substratem CYP3A, parytaprewir. Ombitaswir blokuje działanie proteazy NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa. Natomiast parytaprewir jest inhibitorem proteazy NS3/NS4A, która jest konieczna do proteolizy polipeptyny kodowanej przez HCV oraz odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [71] Ponadto, niektórzy pacjenci oprócz DAS, przyjmują również RBV.

Inhibitory proteazy NS5A

Daklataswir (DTV), ledipaswir (LDV) i ombitaswir należą do grupy inhibitorów NS5A, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [65–67, 71, 81, 82] Leki te zaburzają replikację wirusa HCV. [65, 71, 73] LDV podawany jest w jednej tabletkie z SBV pod nazwą handlową Harvoni i na terenie UE stosuje się go u chorych a GT1, 3 oraz 4. Z kolei DTV można podawać w skojarzeniu z SBV u chorych zarażonych GT1 i GT4 HCV, wraz z SBV i RBV w GT3 lub w skojarzeniu z PegIFN α i RBV i pacjentów zarażonych GT4 HCV. [74] Ombitaswir podawany jest w jednej tabletkie wraz rytonawirem i parytaprewirem pod nazwa handlową Viekirax, zawsze w skojarzeniu z innym produktem leczniczym (DAS i/lub RBV) u pacjentów zarażonych GT1 i GT4 HCV. [71]

2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych

W badaniach klinicznych skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C oceniana jest najczęściej poprzez oszacowanie odsetka osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12 lub SVR24). Uzyskanie SVR opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych i oznacza trwałą eliminację wirusa z organizmu, natomiast w sposób bezpośredni nie odzwierciedla poprawy stanu zdrowia lub samopoczucia pacjenta, jednakże SVR jest rekomendowany przez EMA, jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych oraz stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny krótkoterminowych efektów leczenia przewlekłego WZW C. [83, 84]

Zależność pomiędzy SVR oraz klinicznie istotnymi punktami końcowymi u pacjentów z przewlekłym WZW C była przedmiotem oceny w ramach 3 opracowań zbiorczych, spośród których w dwóch na oceniano wpływ SVR na ryzyko powikłań odległych (Morgan 2013, Singal 2010), natomiast w jednym na jakości życia (Bernstein 2002). [21, 85–87]

W przeglądzie systematycznym Morgan 2013 oceniano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem rozwoju HCC. Metaanaliza wyników 18 badań obserwacyjnych ze średnim okresem obserwacji po leczeniu wynoszącym od 2,5 do 14,4 lat wykazała, iż ryzyko wystąpienia HCC było istotnie statystycznie niższe w grupie uzyskującej SVR w porównaniu do osób bez adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a zależność ta obowiązywała zarówno wśród pacjentów z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby (12 badań; HR = 0,24 [0,18; 0,31]), jak i wśród pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (7 badań; HR = 0,23 [0,16; 0,35]). [85]

Analogiczne wyniki uzyskano również w innym przeglądzie obejmującym 26 badań kohortowych (Singal 2010), na podstawie których wykazano, że w grupie chorych uzyskujących SVR w porównaniu z grupą bez SVR, istotnie statystycznie niższe było ryzyko rozwoju HCC (RR = 0,21 [0,16; 0,27]),

wystąpienia niewyrównanej funkcji wątroby (RR = 0,16 [0,04; 0,59]), jak również ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 [0,10; 0,52]) (Tabela 16). [86]

Tabela 16.
Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C

Powikłanie	Liczba pacjentów	Populacja	SVR vs. non-SVR	Ref.
Rak wątrobowokomórkowy	25 497	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,24 [0,18; 0,31]	[85]
	2649	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	HR = 0,23 [0,16; 0,35]	[85]
	8390	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,21 [0,16; 0,27]	[86]
	2446	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,32 [0,23; 0,44]	[86]
Niewyrównana funkcja wątroby	2430	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,16 [0,04; 0,59]	[86]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,19 [0,10; 0,37]	[86]
Zgon z przyczyn wątrobowych	7006	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,23 [0,10; 0,52]	[86]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,13 [0,06; 0,27]	[86]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36 oceniano w analizie *post-hoc* w populacji pacjentów zrekrutowanych do wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych (Bernstein 2002). Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi SVR w znamiennej statystycznie sposób poprawia ocenę wszystkich analizowanych komponentów jakości życia w porównaniu z chorymi bez SVR, zarówno w populacji ogólnej, jak również wśród pacjentów z marskością lub zwłóknieniem wątroby (Tabela 17). [87]

Tabela 17.
Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub zwłóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
Zdrowie fizyczne	4,6	0,001	5,4	< 0,01
Ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	9,8	0,001	7,8	< 0,05
Ból fizyczny	2,9	0,01	3,4	NS
Ogólna percepcja zdrowia	9,1	0,001	11,3	< 0,001
Witalność	9,6	0,001	7,4	< 0,001
Aktywność towarzyska	6,2	0,001	5,7	< 0,05
Stan emocjonalny	8,4	0,01	2,4	NS
Zdrowie psychiczne	4,6	0,001	3,1	NS

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub włóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
Komponenty dotyczące zdrowia fizycznego (ogółem)	2,8	0,001	3,0	< 0,01
Komponenty dotyczące zdrowia psychicznego (ogółem)	3,0	0,001	1,6	< 0,05

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach szeregu nowych preparatów w leczeniu WZW C, a konsekwencji pojawieniem się istotnych zmian w standardach postępowania terapeutycznego, przeszukiwanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat (począwszy od 2013 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 wytycznych zawierających rekomendacje terapeutyczne. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PGE HCV (<i>Polska Grupa Ekspertów HCV</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[26]
Wytyczne zagraniczne			
AASLD / IDSA (<i>American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014 (aktualizacja grudzień 2014)	[88]
DVA (<i>Department of Veterans Affairs</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[89]
EASL (<i>European Association for the Study of Liver</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2014	[90]
SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2013	[91]
UK consensus (<i>British Viral Hepatitis group; British Society of Gastroenterology Liver Committee; British Association for the Study of Liver; Scottish Society of Gastroenterology; Scottish Viral Hepatitis group; Scottish Viral Hepatitis Nurses group</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2014	[92]
WGO (<i>World Gastroenterology Organisation</i>)	Zalecenia postępowania w WZW	2013	[93]
WHO (<i>World Health Organisation</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[94]

3.1.1. Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

3.1.1.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, SIGN, WGO, WHO) celem terapii przewlekłego WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu pacjenta, co w konsekwencji redukuje ryzyko rozwoju powikłań, do których zalicza się: zmiany martwiczo-zapalne wątroby, zwłóknienie wątroby, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon.

3.1.1.2. Kwalifikacja do leczenia

Większość wytycznych (PGE HCV, DVA, EASL, WGO) rekomenduje wdrożenie leczenia u wszystkich pacjentów z przewlekłą infekcją HCV potwierdzoną pozytywnym wynikiem badań laboratoryjnych z wykorzystaniem przynajmniej dwóch metod analitycznych. Według wytycznych PGE HCV, diagnoza przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymującej się wirerii HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej przez co najmniej 6 miesięcy. Wytyczne DVA podkreślają, iż terapia powinna być wdrożona jedynie u osób z wyrównaną funkcją wątroby, zwłaszcza, gdy leczenie polega na wykorzystaniu inhibitorów proteazy HCV. Wytyczne (EASL, DVA, WGO) podkreślają, iż do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii, a według PGE HCV w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności należy leczyć chorych ze zdiagnozowanym włóknieniem (w skali Scheuera ≥ 1), chorych oczekujących na przeszczep wątroby lub po transplantacji narządu, osoby hemodializowane lub z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Według najnowszych wytycznych (DVA, EASL) u osób z minimalnym zwłóknieniem można rozważyć wstrzymanie się z terapią w oczekiwaniu na dostępność interwencji o wyższej skuteczności. Decyzja o podjęciu leczenia i wyborze odpowiedniej terapii wymaga również określenia genotypu wirusa oraz wyjściowego poziomu wirerii (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, UK consensus, WHO). Szereg opracowań (AASLD/IDSA, DVA, EASL, WGO, WHO) rekomenduje również określenie genotypu interleukiny IL28B u pacjenta przed wdrożeniem terapii, co jest pomocne w określeniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie osób zainfekowanych wirusem. Z kolei PGE HCV genotypowanie IL28B określa jako zbędną procedurę, która ogranicza dostęp do terapii nie przynosząc dodatkowo korzyści farmakoekonomicznych.

3.1.1.3. Leczenie przeciwwirusowe

W niniejszym rozdziale opisano zalecenia praktyki klinicznej dotyczące terapii pacjentów zakażonych genotypem 2–6 HCV. Szczegółowe rekomendacje, w tym z uwzględnieniem terapii pacjentów zarażonych GT1 HCV, przedstawiono natomiast w Aneksie (Rozdz. 20.9).

Pacjenci z GT 2/3 HCV

Do niedawna, przed dopuszczeniem do obrotu sofosbuviru, jedyną dostępną terapię u chorych z genotypem 2/3 HCV stanowiło leczenie standardowe obejmujące PegIFN α oraz RBV, gdyż wskazania rejestracyjne pierwszych leków z grupy DAA (BOC, TVR) ograniczone były jedynie do pacjentów z GT1 HCV. Obecnie 24-tygodniowa terapia standardowa z wykorzystaniem z PegIFN α w skojarzeniu z RBV rekomendowana jest nadal odpowiednio w 3 opracowaniach u chorych z GT2 (PGE HCV, SIGN, WGO) i w 4 dokumentach u pacjentów z GT3 HCV (PGE HCV, SIGN, UK Consensus, WGO). Należy jednak podkreślić, iż 2 spośród wymienionych opracowań rekomendujących leczenie standardowe (SIGN, WGO) wydane zostały przed dopuszczeniem do obrotu sofosbuviru. Aktualne wytyczne WHO także dopuszczają stosowanie leczenia standardowego w tych grupach chorych podkreślając jednocześnie, iż schematy oparte na sofosbuvirze stanowią opcje preferowane. Z kolei wytyczne AASLD/IDSA nie rekomendują terapii standardowej w pierwszej linii leczenia chorych z GT2/3 HCV.

Aktualnie, większość wytycznych opublikowanych w ciągu minionego roku w leczeniu chorych z GT2 i GT3 HCV zaleca stosowanie terapii dwuskładnikowej opartej na SBV w skojarzeniu z RBV lub trójskładnikowej polegającej na dodaniu SBV do leczenia standardowego, przy czym szczegółowe zalecenia dotyczące rekomendowanych interwencji oraz długości terapii różnią się nieznacznie pomiędzy genotypami.

Dla pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych HCV o genotypie 2 najnowsze wytyczne (opublikowane w 2014 roku) rekomendują podawanie SBV+RBV przez 12 tygodni (EASL, WHO, DVA, AASLD/IDSA, UK Consensus). Polskie wytyczne (PGE HCV) w tej grupie chorych zalecają natomiast stosowanie terapii standardowej rezerwując wykorzystanie SBV dla drugiej linii leczenia, dla chorych z przeciwwskazaniami do PegIFN α oraz u osób z marskością wątroby. W drugiej linii leczenia pacjentów z GT2 HCV, po nieskuteczności uprzednio stosowanej terapii standardowej wytyczne zalecają podawanie SBV w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. (AASLD/IDSA, DVA, WHO, UK Consensus) lub terapię trójlekową SBV+PegIFN α +RBV o tym samym okresie leczenia (EASL, DVA, AASLD/IDSA).

W terapii inicjującej u chorych z GT3 HCV najnowsze wytyczne rekomendują stosowanie SBV jako terapii skojarzonej z RBV przez 24 tyg. (EASL, WHO, DVA, AASLD/IDSA) lub alternatywnie stosowanego wraz z leczeniem standardowym przez 12 tygodni (EASL, WHO, DVA, AASLD/IDSA). Dwa opracowania (UK Consensus, PGE HCV) w leczeniu I linii pacjentów z GT 3 HCV rekomendują terapię standardową, przy czym w przypadku wytycznych polskich terapia ta jest jedyną rekomendowaną u pacjentów mogących przyjmować interferony, zaś w drugim z opracowań została podana jako jedna z dostępnych opcji terapeutycznych. Jedno opracowanie (EASL) w leczeniu chorych z GT3 HCV dopuszcza także stosowanie schematów polegających na podawaniu SBV w skojarzeniu z DTV przez 12 tygodni. W drugiej linii leczenia pacjentów z GT3 HCV, po nieskuteczności uprzednio stosowanej terapii standardowej wytyczne zalecają podawanie SBV w skojarzeniu z RBV przez 24 tyg. (AASLD/IDSA, DVA, WHO, UK Consensus) lub terapię trójlekową

SBV+PegIFN α +RBV trwającą 12 tygodni (PGE HCV, WHO, EASL, DVA, AASLD/IDSA, UK Consensus). Dwa opracowania w II linii leczenia u pacjentów z GT3 HCV dopuszczają również stosowanie schematów polegających na skojarzeniu SBV i DTV (EASL, PGE HCV), przy czym w przypadku polskich wytycznych leczenie to zarezerwowane jest dla chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją PegIFN α oraz dla chorych nieskutecznie leczonych terapią SBV+RBV.

Podsumowanie dotyczące terapii zalecanych przez poszczególne wytyczne przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV

Populacja	Wytyczne							
	AASLD /IDSA 2014	EASL 2014	PGE HCV 2014	WHO 2014	DVA 2014	UK Consensus 2014	WGO 2013	SIGN 2013
Genotyp 2								
TN	SBV+R(12/16^a)	SBV+R(12)^a SBV+PR(12) ^a	PR(16 ^b /24) SBV+PR(12) ^a	SBV+R±P(12) SBV+R(12) PR(12-48) ^c	SBV+R(12)	SBV+R(12)	PR(16 ^b /24/48/72)	PR(24)^f PR(12-16)
TE	SBV+R(12/16) SBV+PR(12)	SBV+PR(12) SBV+R(16-20) ^a	SBV+PR(12)		SBV+R(12-16) SBV+PR(12)	SBV+R(12)	PR(72)	PR(48)
Z nietolerancją INF	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji		SBV+R(12/20) ^a	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji	TE: SBV+R(12-16)	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji		
Genotyp 3								
TN	SBV+R(24) SBV+PR(12)	SBV+PR(12) SBV+DTV±R ^a (12)	PR(16 ^b /24) SBV+PR(12) ^a	SBV+R±P(12) SBV+R(12) PR(12-48)	SBV+R(24) SBV+PR (12)	SBV+R(24) SBV+PR(12) PR (24)	PR (24/48/72)	PR(24)^f PR(12-16)
TE	SBV+R(24) SBV+PR(12)	SBV+R(24)^a SBV+DTV±R ^{ad} (24)	SBV+PR(12)		SBV+R(24) SBV+PR(12) ^e	SBV+R(24) SBV+PR(12)	PR (72)	PR(48)
Z nietolerancją INF	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji		TN: SBV+R(24) TE: SBV+DTV±R(24) ^g	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji	TN: SBV+R(24) TE: SBV+R (24)^a	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji		

W tabeli przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne (oraz ca kowity czas trwania zalecanej terapii w tygodniach).

Opcje preferowane lub o największej sile dowodowej pogrubiono.

PR = PeglNFα2a/b + RBV; R=RBV

a) Pacjenci z marskością;

b) Pacjenci nieleczeni, z niską wyjściową wiramią (<400 tys. IU/ml) niewykrywalną po 4 tyg. terapii;

c) 12 tyg. leczenia u pacjentów z RVR; 48 tyg. leczenia u pacjentów z markością;

d) Pacjenci u których przewiduje się słabą odpowiedź na terapię (ang. null responders);

e) Opcja preferowana dla pacjentów z marskością, opcja alternatywna dla pacjentów bez marskości;

f) Pacjenci bez marskości, z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. leczenia;

g) Po niepowodzeniu terapii trójlekowej (lub dwulekowej z SBV).

Pacjenci z GT 4 HCV

Podobnie jak w przypadku chorych z GT2/3, również u pacjentów z GT4 przed wprowadzeniem SBV terapia standardowa oparta na PegIFN α i RBV stanowiła jedyną dostępną opcję terapeutyczną. Obecnie terapia standardowa w tej grupie chorych rekomendowana jest jedynie w dwóch opracowaniach (WGO i SIGN) wydanych przed dopuszczeniem SBV do obrotu, zaś wytyczne AASLD/IDSA nie zalecają stosowania PegIFN w skojarzeniu z RBV w I linii leczenia chorych z GT4.

Opublikowana w grudniu 2014 roku aktualizacja wytycznych AASLD/IDSA w leczeniu inicjującym u pacjentów zakażonych GT4 HCV rekomenduje preparat Harvoni stanowiący kombinację SBV (400mg) i LDV (90mg). We wskazaniu tym dopuszcza się również dwie inne opcje obejmujące kombinację paritaprewiru, ritonawiru oraz ombitaswiru w skojarzeniu z RBV lub terapię dwulekową z wykorzystaniem SBV i RBV. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zgodnie z wytycznymi AASLD/IDSA powinni być leczeni za pomocą jednego z czterech rekomendowanych schematów obejmujących preparat Harvoni, kombinację paritaprewiru, ritonawiru oraz ombitaswiru w skojarzeniu z RBV, SBV w skojarzeniu albo z terapią podstawową (PegIFN α +RBV) albo SBV i RBV. Wytyczne AASLD/IDSA jednoznacznie nie rekomendują stosowania wyłącznie terapii podstawowej) PegIFN α +RBV) u osób cierpiących na WZW C, ze stwierdzoną infekcją GT4 HCV.

Pozostałe opracowania (EASL, PGE HCV, WHO, UK Consensus) w leczeniu pacjentów z GT4 zarówno nowozdiagnozowanych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej rekomendują stosowanie terapii trójlekowej polegającej na równoczesnym podawaniu SBV wraz z terapią standardową (PegIFN α +RBV) przez 12 tygodni. Jako postępowanie alternatywne niektóre wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania terapii trójlekowej polegającej na dodaniu do leczenia standardowego SMV (EASL, PGE HCV, AASLD, UK Consensus) lub DTV (EASL, PGE HCV).

Zgodnie z polskimi wytycznymi (PGE HCV) terapie bez interferonu powinny być stosowane u chorych z GT4 w przypadku częściowego lub całkowitego braku odpowiedzi na leczenie trójlekowe (SBV, SMV lub DTV wszystkie w skojarzeniu z PegIFN α +RBV) lub terapię standardową, u chorych z marskością wątroby, lub u pacjentów z obecnością przeciwwskazań do stosowania interferonów.

W wytycznych DVA nie przedstawiono rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z GT4, przy czym u wszystkich pacjentów z HCC rekomenduje się podawanie SBV w skojarzeniu z RBV przez 24-48 tygodni.

Podsumowanie dotyczące terapii zalecanych przez poszczególne wytyczne przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20)

Tabela 20.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 HCV

Populacja	Wytyczne						
	AASLD/IDSA 2014	EASL 2014	PGE HCV 2014	WHO 2014	UK Consensus 2014	WGO 2013	SIGN 2013
Genotyp 4							
TN	LDV/SBV (12) PAR/OMB/RIT (12) SBV+R (24) SBV+PR (12) SBV+SMV±R (12)	SBV+PR (12) SMV+PR (24) DTV +PR (24) SBV+DTV±R ^c (12)	SBV+PR(12) SMV+PR(24) DTV+PR(24)		SBV+PR (12) SMV+PR (24/48)	PR (24/48/72) ^f	PR (48)
TE	LDV/SBV (12) PAR/OMB/RIT (12) SBV+R (24) SBV+PR (12)	SBV+PR (12) SMV+PR (24 ^a /48 ^b) DTV +PR (24) SBV+SMV±R ^c (12) SBV+DTV±R ^c (24)	SBV+PR(12) SMV+PR(24) DTV+PR(24) SBV+SMV±R(12) ^d SBV+DTV±R ^d	SBV+PR (12) PR (24-72) ^e	SBV+PR (12) SMV+PR (24/48)	Zaleca się wstrzymanie leczenia oraz obserwację pacjenta	PR (48)
Nietolerancja IFN	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji	SBV+R (24) SMV+SBV(12) SBV+DTV(12)	SBV+SMV±R(12) SBV+DTV±R(24) SBV+R(24)	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji			

W tabeli przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne (oraz ca kowity czas trwania zalecanej terapii w tygodniach).

Opcje preferowane lub o największej sile dowodowej pogrubiono.

PR = PegIFNα2a/b + RBV

R=RBV

a) Pacjenci z nawrotem;

b) Pacjenci z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię;

c) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie i/lub pacjenci z marskością;

d) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby;

e) 24 tyg. jeśli wyjściowa wiremia wiremia < 40 000 – 800 000 IU/ml; 48 tyg.- terapia podstawowa; 72 tyg. jeśli wiremia wykrywalna w 12 tyg. (spadek poziomu $\geq 2\log_{10}$) i HCV RNA negatywne w 24 tyg.;

f) 24 tyg. terapii u pacjentów z wyjściową wiremią <400 tys. I niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. terapii; 48 tyg. u pacjentów, którzy osiągnęli EVR w 12 tyg, 72 tyg. terapii u pacjentów z częściowym EVR w 12 tyg. i niewykrywalnym poziomem HCV RNA w tyg. 24.

Pacjenci z GT 5–6 HCV

Pacjenci zakażeni HCV o genotypach 5/6 stanowią niewielką i stosunkowo słabo przebadaną grupę chorych. Spośród najnowszych opracowań 6 wytycznych wydało rekomendacje dotyczące sposobu leczenia pacjentów z GT5/6 (EASL, PGE HCV, AASLD, UK Consensus, WGO SIGN). Wszystkie opracowania opublikowane w 2014 roku wskazują, iż w tej grupie chorych terapię z wyboru, zarówno u osób nowozdiagnozowanych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, stanowi SBV podawany wraz z terapią standardową przez okres 12 tygodni, aktualizacja wytycznych AASLD/IDSA, wskazuje natomiast na preparat Harvoni zarówno w terapii inicjującej jak i w II linii leczenia. Spośród alternatywnych metod postępowania dwa opracowania (EASL, PGE HCV) rekomendują stosowanie SBV w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, zaś wytyczne AASLD/IDSA dopuszczają również 48-tygodniową terapię podstawową u chorych, u których interferony mogą być podawane. Dwa starsze opracowania wydane w 2013 roku (WGO, SIGN) w terapii inicjującej u pacjentów z WZW C zakażonych GT5/6 HCV rekomendują terapię

standardową, zaś u osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jedno z opracowań (WGO) zaleca wstrzymanie leczenia, a drugie (SIGN) ponowną terapię z wykorzystaniem PegIFN α +RBV.

Tabela 21.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 5 lub 6 HCV

Populacja	Wytyczne					
	AASLD/IDSA 2014	EASL 2014	PGE HCV 2014	UK Consensus 2014	WGO 2013	SIGN 2013
Genotyp 5 i 6						
TN	SBV+PR (12)^a LDV/SBV(12)^b PR(48) ^c	SBV+PR(12)	SBV+PR(12)	SBV+PR(12) SMV+PR(24/48)	PR (24/48/72)^d	PR (48)
TE	SBV+PR (12)^a LDV/SBV(12)^b PR(48) ^c	SBV+PR(12)	SBV+PR(12)	SBV+PR (12) SMV+PR (24/48)	Zaleca się wstrzymanie leczenia oraz obserwację pacjenta	PR (48)
Z nietolerancją IFN	Brak osobnych rekomendacji	SBV+R(24)	SBV+R(24)	Brak osobnych rekomendacji		

W tabeli przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne (oraz ca kowity czas trwania zalecanej terapii w tygodniach).

Opcje preferowane lub o największej sile dowodowej pogrubiono.

PR = PegIFN α 2a/b + RBV

R=RBV

a) Schemat stanowi terapię podstawową dla pacjentów z GT5 oraz terapią alternatywną dla pacjentów z GT6;

b) Terapię zalecaną dla pacjentów z GT6;

c) Terapię alternatywną dla pacjentów z GT5;

d) 24 tyg. terapii u pacjentów z wyjściową wiramią <400 tys. i niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. terapii; 48 tyg. u pacjentów, którzy osiągnęli EVR w 12 tyg. 72 tyg. terapii u pacjentów z częściowym EVR w 12 tyg. i niewykrywalnym poziomem HCV RNA w tyg. 24.

3.2. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C mogą korzystać z terapii refundowanej aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego (PL): „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” (IDC-10, B18.2). Podstawowe kryteria kwalifikacji pacjentów oraz zasady leczenia określone we wspomnianym programie lekowym zostały opisane poniżej. [95]

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci powyżej 3. roku życia, spełniający następujące kryteria podstawowe:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, przy czym w niektórych, ściśle zdefiniowanych przypadkach, PL pozwala na odstępnie od badań histopatologicznych. [95]

Dodatkowo, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, bez względu na obraz histopatologiczny wątroby. [95]

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Do programu lekowego nie kwalifikuje się pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub pomocniczą oraz jeśli istnieją inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru lub boceprewiru określone w charakterystykach tych produktów leczniczych, a także pacjentów, u których obecne są przeciwciała anty-HCV a materiał genetyczny wirusa jest poniżej poziomu detekcji, albo z niewyrównaną marskością wątroby. Do kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do PL włączono także współistnienie innych chorób, np. ciężkich chorób serca, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych, tarczycy, padaczki, nowotworów czynnych lub z dużym ryzykiem wznowy. [95]

Terapie dostępne w ramach programu lekowego w Polsce

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- **telaprewir** (dawka 2250 mg/dobę) oraz **boceprewir** (dawka 2400 mg/dobę) w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera:
 - u osób dotychczas nieleczonych z genotypem TT rs12979860 IL28B,
 - u osób po nieskutecznej/przerwanej terapii, nawrocie zakażenia po zakończeniu skutecznej terapii, z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.
- **PegIFN α :**
 - w monoterapii u pacjentów przechodzących dializę, po przeszczepie lub gdy występują przeciwwskazania lub nadwrażliwość na RBV, w dawce 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek)
 - w skojarzeniu z:
 - **RBV** (w dawce od 800 do 1200 mg/dobę w zależności od genotypu) u osób wcześniej nieleczonych IFN lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na interferonach,
- **rekombinowane IFN α :**
 - w monoterapii wskazane tylko w przypadku niemożliwości zastosowania PegIFN α .
- **Interferon naturalny:**
 - zalecane w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii interferonem pegylowanym bądź rekombinowanym, w przypadku zaawansowanego włóknienia lub wyrównanej marskości wątroby. [95]

Pacjenci w wieku od 3. do 18. r.ż. mogą być poddani terapii wyłącznie z wykorzystaniem PegIFN α 2b lub rekombinowanego IFN α 2b.

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Udział pacjentów w PL należy przerwać po ujawnieniu się jakiegokolwiek kryterium uniemożliwiającego kwalifikację do programu, a także wówczas gdy pojawią się działania niepożądane, które w opinii lekarza lub zgodnie z ChPL stanowią podstawę do przerwania terapii. [95]

Dodatkowo, leczenie PegIFN α 2a/b należy przerwać u pacjentów z włóknieniem wątroby do 2. stopnia w skali Schaeura włącznie, gdy po 12 tyg. nie nastąpi spadek wirerii o min. 2 log₁₀ lub po 24 tyg. nie obserwuje się dalszego spadku wirerii. [95]

Konieczne jest przerwanie terapii TVR, gdy w 24. lub 36. tygodniu leczenia HCV RNA jest wykrywalny lub gdy między 4. a 12. tygodniem leczenia HCV RNA utrzymuje się na poziomie >1000 IU/ml u pacjentów wcześniej niereagujących na terapię.

Leczenie boceprewirem należy przerwać gdy wiremia w 2. tygodniu terapii przekracza 100 IU/ml lub w 24 tyg. jest nadal wykrywalna. [95]

Określenie czasu leczenia w programie

Terapia PegIFN α skojarzonym z RBV, u pacjentów z **genotypem 1 lub 4**, trwać powinna 24 tygodnie, w przypadku gdy miano wirusa jest niskie ($\leq 800\,000$ IU/ml) oraz w 4. i 24. tygodniu leczenia u pacjenta nie stwierdzono wirerii. Terapię należy kontynuować do 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach u pacjenta brak wirerii lub do 72 tygodni gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2log¹⁰ i zanika po 24 tyg. U pacjentów z genotypem **2 lub 3** zaleca się 24-tygodniową terapię. Przy koinfekcji HIV lub HBV niezależnie od genotypu terapia trwać powinna 48 tyg. U pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tyg. [95]

Terapia rekombinowanym IFN α 2a lub IFN α 2b (monoterapia lub skojarzona z rybawiryną) trwać powinna **24–48 tyg.** [95]

Telaprewir stosuje się we wszystkich grupach chorych przez 12 tygodni w schemacie trójlekowym, a następnie przechodzi się na terapię dwulekową (PegIFN α + RBV), której czas trwania uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej.

Terapia z wykorzystaniem **boceprewiru** jest zawsze poprzedzona 4-tygodniową fazą dwulekowej terapii PegIFN α oraz RBV (faza *lead in*), po której następuje włączenie BOC i kontynuacja trójlekowej terapii przez kolejne:

- 24 tygodnie u chorych wcześniej nieleczonych w przypadku niewykrywalnego HCV RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia,
- 32 tygodnie a następnie przez kolejne 12 tygodni stosuje się wyłącznie terapię PegIFN α oraz RBV u chorych:
 - u których wystąpił nawrót wirusologiczny,

- z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię,
- wcześniej nieleczonych w przypadku wykrywalnego HCV RNA w 8. tygodniu i niewykrywalnego w 24. tygodniu leczenia,
- 44 tygodnie u chorych z:
 - całkowitym brakiem odpowiedzi (*null responders*) na wcześniejszą terapię PegIFNα i RBV,
 - marskością wątroby. [95]

3.2.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłego WZW C. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

Sofosbuwir

Cztery agencje zagraniczne (NHS Scotland, CADTH, NICE, HAS) zalecają finansowanie SBV (Sovaldi) w skojarzeniu z RBV ± PegIFNα w leczeniu przewlekłego WZW C. Dwie spośród nich (NHS Scotland, CADTH) rekomendują finansowanie terapii pod warunkiem redukcji ceny leku. Rekomendacje wydane przez CADTH obejmują dorosłych pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (w tym z marskością) oraz z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali METAVIR, zakażonych:

- GT1 HCV uprzednio nieleczonych,
- GT2 lub GT3 HCV, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do terapii PegIFNα.

Pozytywna rekomendacja finansowa dla SBV dotyczy terapii nie dłuższej niż 12 tyg. w przypadku chorych z GT1 i GT2 HCV oraz nie dłuższej niż 24 tygodnie u pacjentów z GT3 HCV. [96]

NHS Scotland rekomenduje finansowanie SBV w leczeniu chorych na WZW C zakażonych GT1–6 HCV, przy czym u pacjentów zakażonych GT2 lub GT3 dotychczas nieleczonych rekomenduje się stosowanie SBV w skojarzeniu wyłącznie z RBV jedynie w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania PegIFNα. [97]

NICE rekomenduje finansowanie SBV w skojarzeniu z RBV + PegIFN w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C, zakażonych:

- GT1 HCV bez względu na wcześniejszą historię leczenia,
- GT3 HCV po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby,
- GT4, 5 oraz 6 HCV z marskością wątroby [98]

NICE rekomenduje także finansowanie SBV w skojarzeniu z RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych:

- GT2 HCV wcześniej nieleczonych z jednoczesną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u pacjentów po nieskuteczności uprzedniej terapii,
- GT3 HCV wcześniej nieleczonych lub wcześniej leczonych, z marskością oraz nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. [98]

NICE nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SBV w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów z genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV. [98]

HAS rekomenduje finansowanie SBV w skojarzeniu z PegIFN ± RBV u pacjentów z GT 1–6, a zalecany czas terapii wynosi w zależności od genotypu:

- 12 tyg. dla terapii trójlekowej u pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z GT3,
- 12 tyg. dla terapii dwulekowej u pacjentów z GT2,
- 24 tyg. dla terapii trójlekowej u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu zakażonych GT1 lub GT4 HCV,
- 24 tyg. dla terapii dwulekowej u pacjentów z GT3. [99]

Wg HAS pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby powinni być leczeni w schemacie dwulekowym do czasu transplantacji. [99]

Australijska agencja PBAC nie rekomenduje finansowania terapii SBV ze względu na wysoki koszt i wysokie, przewidywane obciążenie budżetu płatnika. [100]

PegIFNα2a

Wszystkie agencje rekomendują finansowanie PegIFNα2a skojarzonego z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C. AOTM w roku 2010 zalecił finansowanie takiej terapii u osób powyżej 3. roku życia w ramach programu lekowego leczenia WZW C. [101] Kanadyjska agencja w 2004 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie stosowania preparatu Pegasys u dorosłych pacjentów bez marskości lub z wyrównaną czynnością wątroby. [102] HAS natomiast w rekomendacji z 2010 roku wskazuje, że stosowanie PegIFNα (Pegasys) jest zasadne zarówno w monoterapii WZW C, jak i w skojarzeniu z RBV, w tym także u pacjentów w stanie stabilnym z koinfekcją HIV. [103]

PegIFNα2b

Wszystkie agencje z wyjątkiem CADTH wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania PegIFNα2b w leczeniu przewlekłego WZW C. AOTM w roku 2010 zaleca finansowanie PegIFNα2b w ramach programu lekowego zarówno u dorosłych, jak i dzieci. [104] Francuski HAS w roku 2008 zaleca z kolei stosowanie PegIFNα2b w monoterapii lub połączeniu z RBV u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, z wyrównaną czynnością wątroby oraz z dodatnim HCV RNA w surowicy lub wykrywalnym poziomem przeciwciał anti-HCV. [105] W rekomendacjach wydanych przez pozostałe agencje HTA w latach 2002–2013 nie określono dodatkowych ograniczeń.

Rybawiryna

Cztery agencje: AOTM, NICE, PBAC oraz CADTH rekomendują finansowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z PegIFNα. NHS Scotland rekomenduje stosowanie rybawiryny zarówno z PegIFNα jak i z interferonem niepegylowanym. [102–115]

Tabela 22.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C

	AOTM	CADTH	HAS	NHS Scotland	NICE	PBAC
SBV	BR	P [96]	P [99]	P [97]	P [98]	N [100]
PegIFNα2a	P [101]	P [102]	P [103]	P [107, 108]	P [113, 114, 116]	P [110, 111]
PegIFNα2b	P [104]	BR	P [105]	P [117, 118]	P [113, 115]	P [109, 112]
Rybawiryna skojarzona z IFNα/PegIFNα	P [104]	P [102]	P [103, 105]	P [106–108, 117, 118]	P [113–115]	P [109–112]

P - pozytywna, N - negatywna, BR - brak rekomendacji

3.3. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.3.1. Populacja

Wskazanie rejestracyjne SBV (preparat Sovaldi) obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi, tj. PegIFNα i/lub RBV.

Zgodnie z danymi klinicznymi przedstawionymi w ramach charakterystyki produktu leczniczego dla preparatu Sovaldi, stosowanie SBV w ramach zarejestrowanych schematów leczenia posiada udowodnioną, wysoką skuteczność w leczeniu uprzednio nieleczonych pacjentów sięgającą 91% w przypadku GT1 (NEUTRINO), 90% dla GT4-6 (NEUTRINO), 90–97% dla GT2 (FISSION, FUSION, POSITRON, VALENCE) oraz 93% dla GT3 HCV (VALENCE) [79]. W przypadku zakażeń wywołanych przez GT1, niedawno zarejestrowaną opcją o najwyższej skuteczności klinicznej, posiadającą rekomendacje najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, jest terapia łączona z wykorzystaniem sofosbuviru oraz ledipaswiru (preparat Harvoni) pozwalająca na uzyskanie SVR nawet u 99% chorych, zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [81] Ponadto zastosowanie SBV w skojarzeniu z ledipaswirem pozwala na całkowitą eliminację PegIFNα z terapii oraz znaczne ograniczenie stosowania RBV, co przekłada się na istotną poprawę profilu bezpieczeństwa terapii. Wobec powyższego populacja zakażona GT1 HCV będzie przedmiotem oddzielnego wniosku refundacyjnego dotyczącego preparatu Harvoni. W świetle powyższych danych wydaje się, że największe korzyści z dodania SBV do standardowej terapii dwulekowej (lub do RBV) mogą odnieść osoby zakażone GT2–6 HCV.

W obecnej praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2–6 HCV stosuje się przede wszystkim terapię podwójną złożoną

z PegIFN α oraz RBV, której skuteczność wykazuje duże zróżnicowanie w zależności od genotypu HCV, jednakże nawet w populacji uznanej za stosunkowo podatną na terapię standardową, tj. u chorych dotąd nieleczonych zakażonych GT 2 lub GT3 HCV odsetek osób uzyskujących SVR według metaanalizy opublikowanej przez Andriulli i wsp. 2008 wynosi od 69% do 74%. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR podczas terapii PegIFN α + RBV jest znacznie niższe w przypadku zakażenia 4, i wynosi ono 56%. [64, 119–121] Wobec powyższego należy uznać, że pacjenci dotychczas nieleczeni zakażeni GT2-6 HCV pomimo, że aktualnie mają dostępną opcję terapeutyczną, dzięki refundacji preparatu Sovaldi odniosą korzyści kliniczne. Zastosowanie schematów opartych na SBV w tej grupie chorych przyczyni się do zwiększenia skuteczności terapii, poprawy profilu bezpieczeństwa oraz skrócenia czasu trwania terapii.

U chorych zakażonych HCV o genotypach od 2 do 6, w przypadku nieskuteczności terapii I linii teoretycznie w II linii można zastosować analogiczną terapię z wykorzystaniem innego rodzaju interferonu, aczkolwiek dostępne dane kliniczne wskazują na ograniczoną skuteczność takiego postępowania, co przy uwzględnieniu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa interferonów sprawia, że powtórna terapia nie jest zalecana rutynowo. [122, 123] Wobec powyższego, w praktyce pacjenci zakażeni wirusem o genotypie innym niż GT1 po nieskutecznej terapii schematem złożonym z PegIFN α oraz RBV pozostają bez leczenia przeciwwirusowego, w związku z czym wydaje się zasadne finansowanie terapii opartej na SBV w tej grupie pacjentów.

Ponadto SBV jest opcją możliwą do stosowania w schematach nie zawierających interferonu. Oznacza to, że umożliwia on leczenie pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania interferonów (Tabela 23). [62, 124]

Tabela 23.
Przeciwwskazania do leczenia IFN na podstawie ChPL oraz programu lekowego

Przeciwwskazania do stosowania INF	
•	nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą,
•	ciężka dysfunkcja lub niewyrównana marskość wątroby,
•	ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa,
•	niewyrównana cukrzyca insulinozależna,
•	choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1),
•	niewyrównana nadczynność tarczycy,
•	retinopatia (po konsultacji okulistycznej),
•	padaczka (po konsultacji neurologicznej)
•	czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających,
•	ciąża lub karmienie piersią,
•	czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej),
•	choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej),
•	koinfekcja HIV z marskością wątroby oraz oceną Child-Pugh ≥ 6 punktów.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym SBV może być stosowany u wszystkich pacjentów niezależnie od stopnia włóknienia wątroby. Tym niemniej ze względu na uwarunkowania ekonomiczne nie zawsze możliwe jest zapewnienie tej terapii wszystkim pacjentów z przewlekłym WZW C.

[Redacted content]

Proponowane wskazania refundacyjne (definicja populacji docelowej do refundacji) przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Proponowane wskazania refundacyjne dla SBV w przewlekłym WZW C

Genotyp	Populacja docelowa		
	I linia leczenia	II linia leczenia	Przeciwwskazania do stosowania IFN
GT1	x	x	x
GT2	✓	✓	✓
GT3	✓	✓	✓
GT4	✓	✓	✓
GT5	✓	✓	✓
GT6	✓	✓	✓

✓ – wskazania do refundacji SBV; x – brak wskazań do refundacji SBV.

3.3.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi SBV podawany doustnie w dawce 400 mg/dobę w ramach schematu:

- trójlekowego SBV + PegIFN α + RBV stosowanego przez 12 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 3, 4, 5 lub 6 HCV;

- dwulekowego SBV + RBV stosowanego przez:
 - 12 tygodni u pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV,
 - 24 tygodni u pacjentów zakażonych
 - genotypem 3 HCV,
 - genotypem 4, 5, 6 HCV, u których stwierdza się przeciwwskazania do stosowania PegIFN α (Tabela 25).

Tabela 25.
Schematy dawkowania sofosbuviru w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV

Genotyp	Populacja docelowa	
	I linia leczenia	II linia leczenia
GT2	SBV+RBV (12 tyg.)	SBV+RBV (12 tyg.)
GT3	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) SBV+RBV (24 tyg.)	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) SBV+RBV (24 tyg.)
GT4	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a
GT5	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a
GT6	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a	SBV+PegIFN α +RBV (12 tyg.) /SBV+RBV (24 tyg.) ^a

a) Dotyczy pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

3.3.3. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających SBV będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od spełnienia określonych kryteriów refundacyjnych dotyczących genotypu wirusa oraz przebiegu wcześniejszego leczenia schematy zawierające SBV zostaną porównane ze:

- standardową terapią dwulekową PegIFN α + RBV,
- brakiem leczenia przeciwwirusowego.

Zestawienie komparatorów dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono poniżej (Tabela 26), natomiast uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w Rozdz. 3.4.

Tabela 26.
Podsumowanie wyboru komparatorów dla SBV w leczeniu przewlekłego WZW C

Genotyp	I linia leczenia	II linia leczenia po nieskuteczności wcześniejszej terapii
GT2	PegIFN α + RBV / Brak terapii przeciwwirusowej ^a	Brak terapii przeciwwirusowej / PegIFN α + RBV
GT3	PegIFN α + RBV / Brak terapii przeciwwirusowej ^a	Brak terapii przeciwwirusowej / PegIFN α + RBV
GT4	PegIFN α + RBV / Brak terapii przeciwwirusowej ^a	Brak terapii przeciwwirusowej / PegIFN α + RBV
GT5	PegIFN α + RBV / Brak terapii przeciwwirusowej ^a	Brak terapii przeciwwirusowej / PegIFN α + RBV
GT6	PegIFN α + RBV / Brak terapii przeciwwirusowej ^a	Brak terapii przeciwwirusowej / PegIFN α + RBV

a) Dotyczy pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

3.3.4. Metodyka

Badania randomizowane stanowią materiał dowodowy pozwalający na ocenę jakościową oraz ilościową dodatkowych korzyści płynących z zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję. Zaletą porównań bezpośrednich, z losowym przydziałem pacjentów do grup, jest równomierny rozkład czynników zakłócających pomiędzy grupą badaną oraz kontrolą, co wyklucza potencjalny ich wpływ na uzyskane wyniki. Dodatkowo, badania podwójnie zaślepione, w których ani pacjenci ani badacze nie są świadomi przyjmowanego leku, pozwalają na zniesienie wpływu efektu placebo na wynik porównania. Z tego też względu odpowiednio zaprojektowane randomizowane próby kliniczne, w ramach których w ramieniu badanym pacjenci otrzymują nową terapię, natomiast w ramieniu kontrolnym aktualnie stosowany standard leczenia, pozwalają na wykazanie w sposób pewny istniejących różnic pomiędzy interwencjami.

W szczególnych sytuacjach klinicznych może być jednak uzasadnione odstępianie od konieczności przeprowadzania randomizowanych porównań, a badania jednoramienne stanowią wystarczający dowód na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad postępowaniem alternatywnym. [127] Taka sytuacja może mieć miejsce wówczas, gdy różnice pomiędzy interwencjami są znaczne, a mierzone efekty mają charakter obiektywny, a samoistne wystąpienie efektu zdrowotnego (np. wyleczenia) jest niezwykle rzadkie.

W przypadku WZW C, główną miarą efektywności interwencji jest prawdopodobieństwo uzyskania SVR określonej jako niewykrywalna wiremia po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Tak zdefiniowany punkt końcowy ma charakter obiektywny i jest niepodatny na efekt placebo, o czym świadczą wyniki badań klinicznych, w których praktycznie nie obserwuje się samoistnych remisji choroby u pacjentów nieotrzymujących aktywnej terapii. [127–129] Tym samym skuteczność obserwowana w ramach badań oceniających interwencje stosowane w leczeniu WZW C należy interpretować jako wynikającą bezpośrednio z zastosowanej interwencji.

Takie podejście badawcze zostało zaakceptowane zarówno przez EMA oraz FDA, jak i przez organizacje eksperckie (AASLD, IDSA) zgodnie z opinią których dostępne dowody naukowe, pomimo iż nie stanowią formalnego bezpośredniego porównania, są wystarczające aby stwierdzić przewagę SBV nad dotychczasowymi opcjami. [130]

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy w pierwszej kolejności zdecydowano się poszukiwać badań klinicznych ukierunkowanych na bezpośrednie porównanie SBV z komparatorami, natomiast w przypadku ich braku kwalifikować również prace jednoramienne lub porównujące różne schematy stosowania SBV.

3.3.5. Punkty końcowe

Pomimo iż głównym celem leczenia pacjentów z WZW C jest redukcja ryzyka długoterminowych powikłań choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce

i na świecie uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej stanowi wyznacznik sukcesu terapeutycznego, gdyż odzwierciedla to trwałą eliminację czynnika chorobotwórczego z organizmu, a ponadto stanowi korzystny czynnik rokowniczy. Wynik dostępnych badań długoterminowych jednoznacznie potwierdzają bowiem związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka powikłań odległych, w tym wystąpienia HCC, jak również zgonu z przyczyn wątrobowych. Ponadto, pacjenci z SVR deklarują poprawę jakości życia w porównaniu z osobami, u których odpowiedź nie wystąpiła. Uzasadnia to wykorzystanie SVR jako głównego punktu końcowego dla oceny skuteczności.

Ponadto, w trakcie terapii przeciwwirusowej istotne znaczenie rokownicze mogą mieć inne oceniane parametry wirusologiczne, które również uwzględniono w planowej analizie klinicznej:

- EOT,
- EVR (pEVR oraz cEVR)
- RVR,
- nawrót wirusologiczny,
- przełom wirusologiczny.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- działania niepożądane (AEs), w tym również o ciężkim przebiegu (SAEs),
- trwale przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego,
- zgony.

3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez SBV. Wytyczne AOTM dodatkowo wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [131]

Aktualnie w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 2–6 dostępna jest tylko jedna aktywna forma terapii złożona z PegIFN α oraz RBV (standardowa terapia dwulekowa), która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są przy przeciwwskazaniach do zastosowania PegIFN α , a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. [131]

Ponadto, ze środków publicznych nie jest finansowana żadna terapia przeznaczona dla pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów, gdyż wszystkie dostępne schematy terapeutyczne zawierają w swym składzie IFN α . W analogicznej sytuacji są pacjenci po nieskutecznej terapii opartej na interferonach, u których czynnikiem etiologicznym jest HCV o genotypie innym niż 1, gdyż zapisy

aktualnego programu lekowego dopuszczają możliwość reterapii z wykorzystaniem PegIFN α , przy czym podejścia tego nie zaleca się w praktyce klinicznej ze względu na niską skuteczność tak prowadzonego leczenia oraz wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. [122, 123]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie finansowania SBV ze środków publicznych zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową (Rozdz. 3.3.1), preparat ten (stosowany w odpowiednich schematach zgodnych z ChPL) będzie zastępował standardową terapię dwulekową złożoną z PegIFN α oraz RBV u pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonych GT2-6 HCV.

W pozostałych subpopulacjach, wchodzących w skład populacji docelowej (pacjenci z przeciwwskazaniami do interferonów, pacjenci po nieskutecznej terapii interferonowej) brak jest obecnie skutecznego leczenia przeciwwirusowego, co oznacza, że pacjenci nie otrzymują żadnej skutecznej interwencji, a choroba rozwija się u nich zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby.

Wobec powyższego u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo zakażonych HCV o genotypie od 2 do 6 sofosbuvir w schematach zgodnych z ChPL należy porównać z PegIFN α + RBV. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii schematy oparte na SBV należy porównać z reterapią z wykorzystaniem PegIFN α + RBV (zgodne z założeniami PL), a także z brakiem leczenia przeciwwirusowego (zgodne z aktualną praktyką kliniczną), co w badaniach klinicznych odpowiada grupie PLC. Podobnie, w populacji pacjentów posiadającej przeciwwskazania do stosowania IFN α komparator dla SBV stanowić będzie brak leczenia przeciwwirusowego.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Sofosbuwir (Sovaldi®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [79]

Mechanizm działania: Sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [79]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi. [79]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka sofosbuwiru to 400 mg/dobę, przyjmowana doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Nie zaleca się redukcji dawki w trakcie trwania terapii. Schemat oraz czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 27). [79]

Tabela 27.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
WZW C; GT1,4–6	SBV + RBV + PegIFN α ^b	12 ^d
	SBV + RBV ^c	24
WZW C; GT2	SBV + RBV	12 ^d
WZW C; GT3	SBV + RBV + PegIFN α	12 ^d
	SBV + RBV	24
WZW C oczekujący na przeszczep wątroby	SBV + RBV	do momentu transplantacji

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

b) Brak danych potwierdzających skuteczność terapii u pacjentów z genotypem 1u pacjentów wcześniej leczonych;

c) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia IFN (P/wsk. IFN);

d) Można rozważyć wydłużenie terapii do 24 tygodni u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią sofosbuwirem, skojarzonym z RBV i PegIFN α (zarówno dwu- jak i trójlekową), należą: zmęczenie, drażliwość, bóle głowy, nudności i bezsenność. Dodatkowo, bardzo często lub często występowały takie działania niepożądane, jak: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, pobudzenie, zawroty głowy, duszność, kaszel, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, refluks żołądkowo-przełykowy,

zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, łysienie, suchość skóry, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, dreszcze, objawy grypopodobne, ból, gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, astenia, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, depresja, niepokój, niewyraźne widzenie, zaburzenia uwagi, migrena, zaburzenia pamięci, duszność wysiłkowa, zaparcia. [79]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [79]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację sofosbuviru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi® (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [79]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Sovaldi nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [79]

4.2. Interferony pegylowane

4.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, interferony, Kod ATC: L03AB11. [62]

Mechanizm działania: PegIFN α 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a, który stanowi cytokinę produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). [62] Pegasys poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [132]

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW C ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Optymalnie Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV, przy czym lek można również stosować w monoterapii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do RBV.

Ponadto, Pegasys wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 5 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych, ze stwierdzonym HCV RNA oraz w terapii osób cierpiących na przewlekłe WZW B. [62]

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii WZW C preparat podawany jest podskórnie, w dawce 180 μ g raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Terapię skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16 do 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. [62]

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, dolegliwości bólowe, 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, koszmary 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, egzema, 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, aplazję 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 zaobserwowane na podstawie wyników badań czynności tarczycy. [62]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, okres noworodkowy i wiek poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzyloвого 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 ciężkie zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, leczenie skojarzone z telwibudyną oraz stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży. [62]

Status rejestracyjny: Dnia 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. [62]

Status refundacyjny: PegIFN α 2a w leczeniu przewlekłego WZW C jest objęty całkowitą refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

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

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [124, 133]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksylopolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2b. [124, 133] Cytokina ta produkowana jest głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). PegIFN α 2b poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [132]

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

- w terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC oraz RBV u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 z wyrównaną funkcją wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV u pacjentów ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV,
- w monoterapii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania RBV.

Ponadto, PegIFN α 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [124, 133]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW C: Dorośli – preparat podawany podskórnym, w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12 do 48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. W monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień przez okres od 12 do 52 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak genotyp, wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 28). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne są w ChPL. Dzieci: podawany podskórnym, w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12 do 52 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [124, 133]

Tabela 28.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 0,5 μ g/kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 1,0 μ g/kg)
<40	50	800	30-35	15	32
40-50	64		36-45	20	40
51-64	80		46-56	25	50
65-75	100	1000	57-72	30	64
76-80	120		73-88	40	80
81-85	120	1200	89-106	50	100
86-105	150		107-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych: 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, jadłowstręt, 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-plamkowa, 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, dolegliwości bólowe, 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. [124, 133]

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, koinfekcja HCV/HIV w połączeniu z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh. Stosowanie skojarzone z telwibudyną. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [124, 133]

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. [124, 133]

Status refundacyjny: PegIFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C został objęty całkowitą refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited.

4.3. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [63, 134–138]

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 ani na poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [63, 134–138]

Wskazania do stosowania: Preparaty RBV w leczeniu przewlekłego WZW C stosuje się wyłącznie jako element terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej. Preparaty: Rebetol, Ribavirin Teva, Teva Pharma BV, Ribavirin Mylan zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b u osób dorosłych i dzieci ≥ 3 . roku życia. [63, 134–136] Dodatkowo, preparat Rebetol zalecany jest jako element terapii trójlekowej, w skojarzeniu z BOC i PegIFN α 2b u pacjentów zakażonych wirusem o GT1, z wyrównaną czynnością wątroby. [63] Brakuje danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyżej wymienionych produktów z innymi formami interferonów.

Preparat Copegus zalecany jest wyłącznie u osób dorosłych, w skojarzeniu z IFN α 2a i PegIFN α 2a [137, 138].

Dawkowanie i czas trwania terapii: RBV podawana jest doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN α 2b i IFN α 2b wynosi od 600 do 1400 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN α 2a i PegIFN α 2a waha się w przedziale od 800 do 1200 mg. Dodatkowo, w przypadku PegIFN α 2a w doborze dawki uwzględnia się genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24 do 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. [63, 134–138]

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, zeskrótnienie 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, 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. [137, 138] Natomiast w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b u dorosłych 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, żółtaczka, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, 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 miesięczkowy, 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, jądłowstręt, 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. [63, 134–136]

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), koinfekcja HCV/HIV w połączeniu z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh (nie dotyczy Ribavirin Mylan – w ChPL zalecana jedynie ostrożność), a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [63, 134–138] Dodatkowymi przeciwwskazaniami do stosowania RBV są: ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, przewlekła niewydolność nerek, klirens kreatyniny < 50 ml/min i/lub hemodializa. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. Dodatkowo, ze względu na konieczność prowadzenia terapii skojarzonej z PegIFN α , przeciwwskazaniem do stosowania jest autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie. [63, 134–138]

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 $\alpha 2b$ i IFN $\alpha 2b$. Poczynając od 31 marca 2009 roku, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin Mylan. Natomiast w dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymały odpowiednio rybawiryna Copegus 200 i 400 do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha 2a$ i IFN $\alpha 2a$. [63, 134–138]

Wytwórca: Merck Sharp & Dohme Limited (Rebetol) Teva Pharma B.V (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Generics (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

4.4. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [81]

Mechanizm działania: Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A biorące udział w replikacji wirusowego RNA i formowaniu wirionów. Z kolei sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny trifosforan urydyny i może być włączany przez NS5B do nowopowstającego łańcuch wirusowego RNA powodując terminację

transkrypcji. Sofosbuwir powoduje zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [81]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [81]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 90 mg ledipaswiru oraz 400 mg sofosbuwiru, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu z lub bez RBV zgodnie z poniżej przedstawionymi schematami (Tabela 27). [81]

Tabela 29.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
GT1 lub GT4 WZW-C		
Pacjenci bez marskości	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodnie ○ 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 ○ 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie ○ 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub oczekujący na przeszczep wątroby	Harvoni + RBV	• 24 tygodnie
GT3 WZW-C		
Pacjenci z marskością wątroby i/lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	Harvoni + RBV	• 24 tygodnie

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną ledipaswirem i sofosbuwirem należą: zmęczenie, bóle głowy. [81]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [81]

Status rejestracyjny: Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację ledipaswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Harvoni® na terenie całej Unii Europejskiej. [81]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Harvoni nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95, 139]

4.5. Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [71]

Mechanizm działania: Ombitaswir jest inhibitorem wirusowego białka NS5A niezbędnego w procesie replikacji HCV. Parytaprewir jest inhibitorem wirusowej proteazy NS3/4A przeprowadzającej proteolizę poliproteiny HCV, w wyniku której powstają dojrzałe białka wirusowe NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, parytaprewir jest również niezbędny w procesie replikacji wirusa. Rytonawir hamuje działanie ludzkiego enzymu CYP3A odpowiadającego za degradację parytaprewiru, przez co zwiększa ogólnoustrojową aktywność leku. [71]

Wskazania do stosowania: Preparat Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [71]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru i 50 mg rytonawiry, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Viekirax należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 30). [71]

Tabela 30.
Schemat dawkowania preparatu Viekirax (wg. [71])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV*	24 tygodnie
Genotyp 4, bez marskości wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodni
Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + RBV	24 tygodnie

* W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawir w połączeniu z dazabuwirem i rybawiryna należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez rybawiryny częstym działaniem niepożądanym był świąd. [71]

Przeciwwskazania: Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4 lub, których klirens związany jest z aktywnością CYP3A4. [71]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru i rytonawir w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Viekirax® na terenie całej Unii Europejskiej. [71]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Viekirax nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95, 139]

4.6. Dazabuwir (Exviera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [78]

Mechanizm działania: Dazabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, mającej podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [78]

Wskazania do stosowania: Preparat Exviera w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [78]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 250 mg dazabuwiru, przyjmowane doustnie dwa razy dziennie. Exviera musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 31). [78]

Tabela 31.
Schemat dawkowania preparatu Exviera(wg. [78])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV*	24 tygodnie

* W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawir w połączeniu z dazabuwirem i rybawiryna należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez rybawiryny częstym działaniem niepożądanym był świąd. [78]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4, stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol. [78]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację dazabuwiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Exviera® na terenie całej Unii Europejskiej. [78]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Exviera nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95, 139]

4.7. Symeprewir (Olysio®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono. [70]

Mechanizm działania: Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. [70]

Wskazania do stosowania: Preparat Olysio w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [70]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 kapsułkę zawierającą 150 mg symeprewiru, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem przez 12 tygodni. Olysio należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 32). [70]

Tabela 32.
Schemat dawkowania preparatu Olysio (wg. [70])

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ z genotypem 1 lub 4 HCV		
z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i bez jednoczesnego zakażenia HIV bez marskości wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + PegIFN α + RBV ²	24 tygodnie ³
		Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
z marskością wątroby i z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + PegIFN α + RBV ²	24 tygodnie ³
		Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.

Pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i całkowitym brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, z jednoczesnym zakażeniem HIV lub bez takiego zakażenia	OLYSIO + PegIFNα + RBV ²	24 tygodnie ³	Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Wcześniej nieleczeni pacjenci, pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ oraz pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby bez jednoczesnego zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + sofosbuwir (+/-RBV) ⁵	12 tygodni ⁶	

1) Pacjenci z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem z rybawiryną lub bez rybawiryny,

2) Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z PegIFNα i rybawiryną u pacjentów z GT1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K,

3) Zalecany czas leczenia pod warunkiem, że pacjent nie spełnia kryteriów przerwania leczenia,

4) Brak odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu interferonem z rybawiryną lub bez rybawiryny,

5) OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie,

6) Żadne wytyczne przerwania leczenia nie dotyczą skojarzenia produktu Olysio z sofosbuwirem.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem simeprewiru, PegIFNα i RBV należą: duszności, nudności, wysypka, świąd, zaparcia, zwiększony poziom bilirubiny, reakcje nadwrażliwości na światło. [70]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [70]

Status rejestracyjny: Dnia 14 maja 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Olysio® na terenie całej Unii Europejskiej. [70]

Status refundacyjny: W dniu złożenia wniosku, tj. 19 marca 2015 roku preparat Olysio nie był objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95] Obecnie preparat Olysio jest refundacją ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z GT1 i GT4 HCV dotychczas nieleczonych lub po nawrocie choroby po terapii PegIFNα i RBV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Pacjent leczony produktem Olysio w ramach programu lekowego nie ponosi odpłatności za terapię. [139]

4.8. Daklataswir (Daklinza®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [82]

Mechanizm działania: Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A) będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji wirusa. Daklataswir wpływa zarówno na replikację wirusa, jak i tworzenie wirionu. [82]

Wskazania do stosowania: Preparat Daklinza w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [82]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 30 mg daklataswiru każda, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie. Daklinza musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 33). [82]

Tabela 33.
Schemat dawkowania preparatu Daklinza (wg. [82])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuvir	12 tygodni U wcześniej leczonych pacjentów, w tym inhibitorem proteazy NS3/4A, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 24 tygodni
Genotyp 1 lub 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + sofosbuvir	24 tygodnie U wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp IL28B CC i (lub) niska początkowa wartość wirerii, można rozważyć skrócenie leczenia do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z wcześniejszego leczenia, należy rozważyć dodanie rybawiryny.
Genotyp 3, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) wcześniej leczeni	Daklinza + sofosbuvir + RBV	24 tygodnie
Genotyp 4	Daklinza + PegIFN α + RBV	24 tygodnie stosowania produktu leczniczego Daklinza w połączeniu z 24-48 tygodniami stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza należy odstawić po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawirynę nadal stosować przez łącznie 48 tygodni

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych u osób leczonych z wykorzystaniem daklataswiru w połączeniu z sofosbuvirem z lub bez rybawiryny należą: ból głowy, nudności, zmęczenie, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, depresja, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszności, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przelykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, suchość, skóry, łysienie, wysypka, ból stawów i mięśni, drażliwość. [82]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4. [82]

Status rejestracyjny: Dnia 22 sierpnia 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii daklataswiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Daklinza® na terenie całej Unii Europejskiej. [82]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Daklinza nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [82]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Wstępna analiza dostępności dowodów naukowych dla SBV przeprowadzona na podstawie badań rejestracyjnych opisanych w charakterystyce produktu leczniczego, wykazała iż w żadnym z dostępnych badań dotyczących SBV kryteria włączenia nie zostały zawężone do [REDACTED]

W wyniku analizy badań rejestracyjnych dla SBV nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami (Rozdz. 3.3.3) w populacji pacjentów zarażonych GT3–6. Ponadto, większość dostępnych badań III fazy zaprojektowano wyłącznie w celu oceny różnych schematów podawania SBV. [79] W związku z powyższym uznano, iż w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównanie pośredniego bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej poszczególnych terapii. Porównawczą ocenę skuteczności poszczególnych interwencji przeprowadzono w oparciu o zestawienie wartości dla skumulowanego prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowanej jako utrzymanie

poziomu wirerii poniżej progu detekcji przez 12 lub 24 tygodnie po zakończeniu terapii, co w praktyce stanowi synonim eliminacji wirusa z organizmu. Dowody pozwalające na określenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR ocenianych schematów terapeutycznych (zarejestrowane schematy zawierające SBV, terapia standardowa) uzyskano na podstawie dwóch odrębnych przeszukań systematycznych, których założenia metodyczne przedstawiono w Rozdz. 5.2.1 (preparat Sovaldi) oraz Rozdz. 5.2.2 (terapia standardowa).

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

5.2.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi)

5.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

W analizie skuteczności uwzględniano badania kliniczne, w których uczestniczyli dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni wirusem HCV o **genotypie 2, 3, 4, 5 lub 6**, u których:

- dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego lub
- wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem.

Mając na uwadze, iż genotyp wirusa nie wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie przyjmowania terapii, w ocenie profilu bezpieczeństwa SBV uwzględniano wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW C, bez względu na genotyp wirusa.

Interwencja

- Sofosbuvir w dawce 400 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w skojarzeniu z:
 - PegIFN α oraz RBV lub
 - RBV.

Komparatory

Komparatory dla SBV:

- terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym z wykorzystaniem następujących preparatów podawanych w zarejestrowanych dawkach:
 - PegIFN α 2a podawany w dawce 180 μ g raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce 1000 mg oraz 1200 mg u pacjentów z masą ciała odpowiednio <75 kg oraz \geq 75 kg,
 - PegIFN α 2b podawany w dawce 1,5 μ g/kg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce od 800 mg do 1400 mg, w zależności od masy ciała pacjenta.
- placebo lub brak leczenia przeciwwirusowego.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),
 - wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR),
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby,
 - jakość życia w skali SF-36 i EQ-5D;
- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo SBV.

Pozostałe kryteria włączenia

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

5.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,
 - pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
 - pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,
 - pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
 - wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
 - narkomani,
 - bezdomni;
- okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,
- nie podano schematu leczenia SBV,
- stosowano wyłącznie niezarejestrowane schematy oparte na SBV,

- randomizację przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego.

W niniejszej analizie nie uwzględniono badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską. [140–143]

5.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia - zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej)

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, raportujące co najmniej prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C ze stwierdzonym włóknieniem wątroby, u których:

- nie stosowano dotychczas leczenia przeciwwirusowego zakażeni wirusem o **genotypie 3, 4, 5** lub **6**,
- dotychczasowe leczenie przeciwwirusowe zakończyło się niepowodzeniem zakażeni wirusem o **genotypie 2, 3, 4, 5** lub **6**

W żadnym z dostępnych badań nie zawężano kryteriów włączenia do włóknienia wątroby, dlatego też do niniejszej analizy włączano wszystkie prace dotyczące pacjentów z przewlekłym WZW C bez względu na stopień zwłóknienia narządu.

Za spełniające kryteria włączenia uznano zarówno badania rekrutujące wyłącznie pacjentów z w/w genotypami HCV, jak i włączające populacje mieszaną pod względem genotypu wirusa, lecz raportujące efektywność kliniczną w postaci SVR w podgrupach ze względu na genotyp HCV.

Interwencja

Terapia standardowa obejmująca leczenie skojarzone z wykorzystaniem następujących preparatów podawanych w zarejestrowanych dawkach:

- PegIFN α 2a podawany w dawce 180 μ g raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce 1000 mg oraz 1200 mg u pacjentów z masą ciała odpowiednio <75 kg oraz \geq 75 kg,
- PegIFN α 2b podawany w dawce 1,5 μ g/kg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce od 800 mg do 1400 mg, w zależności od masy ciała pacjenta.

Komparatory

- Interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV,
- Interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,
- Terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym z wykorzystaniem innego PegIFN α + RBV,
- Schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w obszarze zarejestrowanych wskazań:
 - boceprewiru (BOC),
 - telaprewiru (TVR),
 - simeprewiru (SMV),
 - daklataswiru (DTV),
 - ombitaswiru,
 - paritaprewiru w skojarzeniu z ritonavirem,
 - dasabuwiru (DAS).

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

Pozostałe kryteria włączenia

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

5.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,
 - pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
 - pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,
 - pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
 - wyłącznie pacjenci z niewyróbną marskością wątroby lub HCC,
 - populacje szczególne i wysoko wyselekcjonowane, np.: narkomani, bezdomni;
- randomizację przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego.

W niniejszej analizie nie uwzględniono badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską. [140–143]

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

5.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.1).

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,

- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

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

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 4 lutego 2015 r. dla I zapytania klinicznego oraz 10 lutego 2015 r. dla II zapytania klinicznego. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 20.1). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 16 marca 2015 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

5.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez co najmniej dwóch spośród trzech analityków (MK, EM, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

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

5.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie w Rozdz. 20.7), wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [144] Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie w Rozdz. 20.7.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, BMI, odsetek pacjentów z genotypem IL28b, wyjściowy poziom wirerii, wyjściowy stopień włóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

5.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (MM, MK) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 20.8). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (EO, AL).

5.7. Analiza statystyczna wyników

5.7.1. Porównanie bezpośrednie

Dla każdego z badań wyniki obliczeń przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Dodatkowo w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, umożliwiającymi porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a komparatorami, wyniki obliczeń przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD).

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

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zależności od rodzaju stosowanych terapii w ramach schematu terapeutycznego. Oddzielnie oceniano SBV dodany do PegIFN α oraz RBV, a oddzielnie schematy dwulekowe złożone z SBV oraz RBV. Wyniki dotyczące działań niepożądanych analizowano natomiast niezależnie od czasu trwania terapii oraz genotypu wirusa.

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),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

5.7.2. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania SBV z terapią standardowa lub BSC w niektórych subpopulacjach populacji docelowej konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego w tym zakresie. Ze względu na brak badań porównujących oceniane interwencje ze wspólnym komparatorem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, które polega na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego wraz z odpowiadającymi przedziałami ufności.

W tym celu wyniki analizy skuteczności wirusologicznej z poszczególnych badań uwzględnione w porównaniu pośrednim poddano kumulacji ilościowej w obrębie ocenianych schematów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [145]

Dane [REDACTED] zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych. Hipotezą zerową był brak heterogeniczności pomiędzy badaniami, zaś hipoteza alternatywna zakładała istnienie heterogeniczności. Uzyskanie wartości p w teście Q poniżej 0,1 ($p < 0,1$) pozwalało na odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej. W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie wyniku testu Q (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (*fixed effect model*) odwrotnej wariancji. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację przy użyciu modelu efektów losowych DerSimonian-Laird (*random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 . Uśrednione wartości prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń prezentowano wraz z miarą ich precyzji w postaci 95% przedziałów ufności (95%CI). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [146]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007.

5.8. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

6.1.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi)

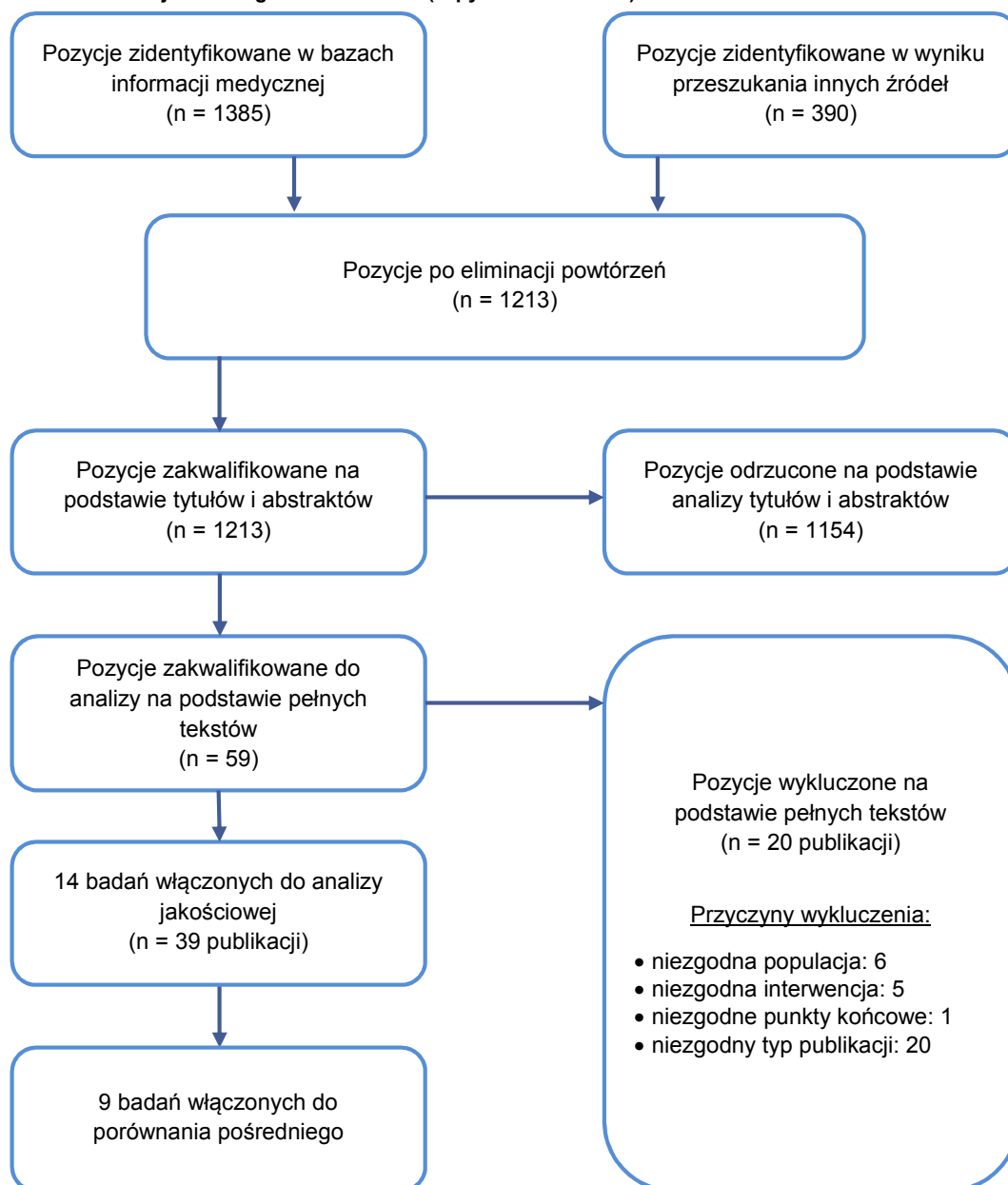
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1774 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 58 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań opisanych w 39 publikacjach.

Wśród nich odnaleziono 2 badania RCT porównujące w sposób bezpośredni SBV z dwulekową terapią standardową (FISSION, GT2/3 – schemat SR12 zarejestrowany w terapii GT2 HCV) oraz względem PLC (POSITRON, GT2/3 – schemat SR12 zarejestrowany w terapii GT2 HCV). Pozostałe badania miały złożoną konstrukcję oraz oceniały różne schematy przyjmowania SBV w różnych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnianych na podstawie genotypu HCV. Jedno z badań (SPARE) zostało zakwalifikowane wyłącznie do analizy bezpieczeństwa, gdyż populację badaną stanowili tam pacjenci zakażeni GT1 HCV.

Nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów SBV ze schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN i RBV w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 3, 4, 5 lub 6 HCV. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania poprzez zestawienie tabelaryczne wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej poszczególnych terapii. Dowody pozwalające na określenie skuteczności terapii standardowej uzyskano na podstawie odrębnego przeszukania systematycznego, którego założenia metodyczne przedstawiono w Rozdz. 5.2.2, natomiast wyniki wyszukiwania w Rozdz. 6.1.2.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne I)



6.1.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność terapii standardowej)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4135 pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (2899 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 194 publikacje, spośród których kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 10 badań opisanych w 14 publikacjach, w tym:

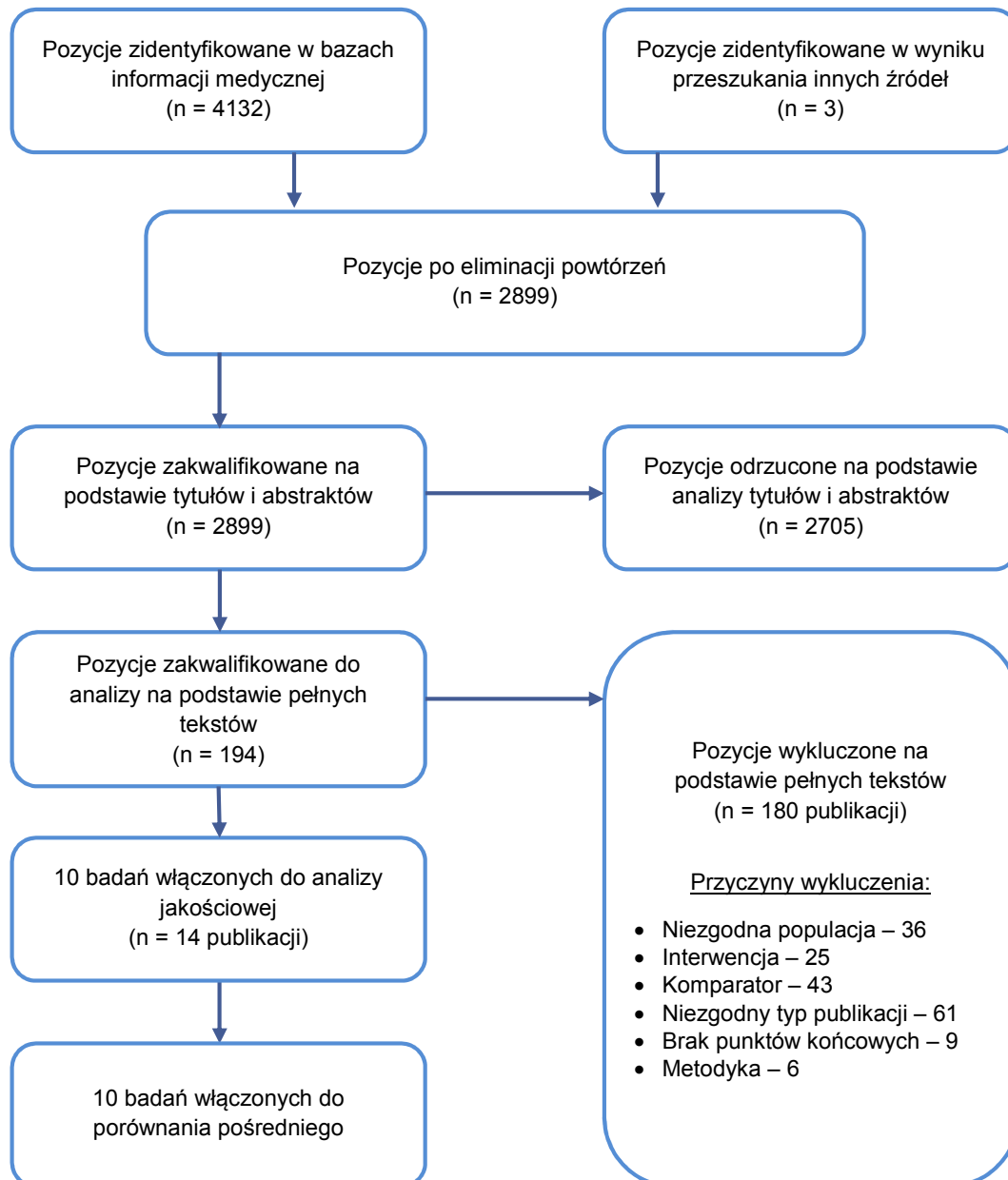
- 9 badań przeprowadzonych na pacjentach uprzednio nieleczonych, z czego:
 - 3 prace zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFNα z IFNα rekombinowanym (rIFNα) (oba w skojarzeniu z RBV),

- 3 badania porównujące bezpośrednio PegIFN α 2a i PegIFN α 2b (oba w skojarzeniu z RBV),
- 3 prace zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN α z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (SBV lub DTV),
- 1 badanie porównujące PegIFN α 2a z PegIFN α 2b, oba w skojarzeniu z RBV, przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów z genotypami GT1–4 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.

Nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności terapii standardowej u chorych z zakażeniem GT5 i GT6 HCV.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne II)



6.2. Struktura analizy

W ramach niniejszej analizy klinicznej, w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki badań oceniających SBV w poszczególnych subpopulacjach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia oraz genotypu HCV w zakresie skuteczności (Rozdz. 7) oraz w zależności od schematu terapeutycznego w zakresie bezpieczeństwa (Rozdz. 9). W kolejnej części zaprezentowano wyniki porównania SBV z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi z uwzględnieniem porównania bezpośredniego w populacji zakażonej GT2 HCV oraz porównania pośredniego metodą jakościową w populacji chorych z GT3–6 HCV (Rozdz.8).

W dokumencie głównym zaprezentowano wyłącznie wyniki dla schematów dopuszczonych do stosowania w danej subpopulacji, natomiast rezultaty dla pozostałych schematów (niezarejestrowanych) umieszczono w Aneksie (Rozdz. 20.4).

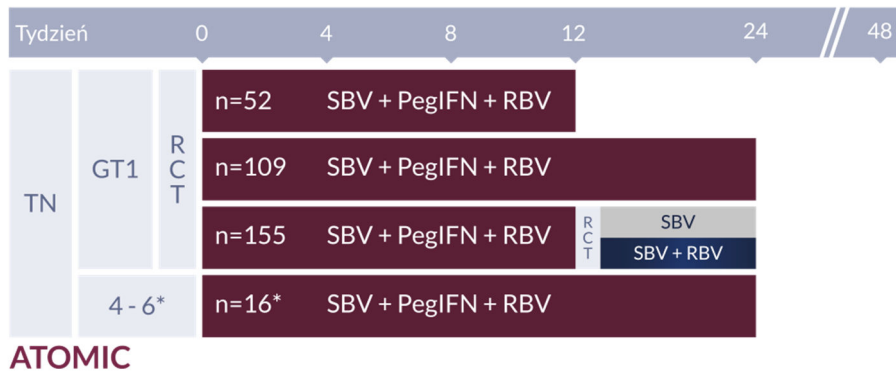
6.3. Charakterystyka badań dla SBV włączonych do analizy klinicznej

6.3.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących sofosbuviru

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 14 badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SBV u pacjentów z przewlekłym WZW C, które spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy. Odnalezione prace w dużej mierze różniły się metodologią, ocenianymi schematami leczenia oraz genotypem HCV. Siedem z nich zaprojektowano jako badania fazy II, których celem była optymalizacja dawkowania SBV w zależności od genotypu HCV oraz wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa w przedmiotowym wskazaniu. Pozostałe zostały ukierunkowane na wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa konkretnych schematów terapeutycznych (badania III fazy). Poniżej zaprezentowano opis każdego badania:

- **ATOMIC** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy II zaprojektowane do oceny 3 schematów terapii trójlekowej, różniących się okresem podawania SBV, w którym populację docelową stanowili pacjenci zakażeni GT1 HCV, uprzednio nieleczeni z powodu WZW C (Rysunek 5). Dodatkowo, do jednego z ramion (SBV + PegIFN α + RBV / 24 tyg.) arbitralnie (poza randomizacją) włączano pacjentów z GT4–6, przy czym wyniki dla tej podgrupy analizowano osobno. Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej oceniono na 3 pkt w skali Jadad, natomiast wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

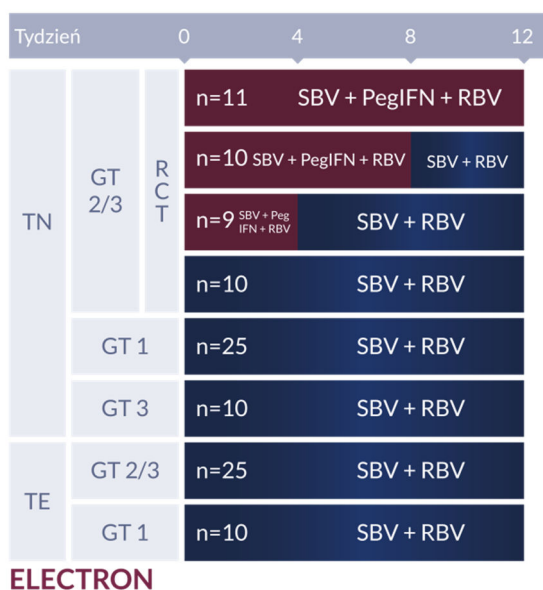
Rysunek 5.
Schemat badania ATOMIC



* Pacjenci z GT4–6 HCV (n=16) zostali arbitralnie włączeni do ramienia SBV + PegIFNα +RBV/ 24 tyg.

- ELECTRON** – złożone, wieloośrodkowe badanie fazy II składające się z części randomizowanej oraz części nierandomizowanej, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. W ramach badania randomizowanego porównano 12-tygodniową terapię dwulekową (SBV + RBV) z 3 schematami terapii trójlekowej, różniącymi się długością podawania PegIFNα w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z GT 2/3 HCV (n=40) (Rysunek 6). Ponadto, w badaniu opisano 4 kohorty pacjentów, w których dokonano oceny skuteczności 12-tygodniowej dwulekowej terapii SBV + RBV odpowiednio u pacjentów wcześniej leczonych z GT2/3 (n=25), u pacjentów dotychczas nieleczonych z GT3 (n=10), u pacjentów dotychczas nieleczonych z GT1 (n=25) oraz wśród pacjentów z GT1 HCV i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (n=10) (Rysunek 6). Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej oceniono na 3 pkt w skali Jadad, natomiast każdą z kohort wchodzących w skład części nierandomizowanej potraktowano jako oddzielne badanie jednoramienne, które następnie poddano ocenie wiarygodności w skali NICE, przyznając im 4–5 pkt w 8-punktowej skali zaproponowanej przez NICE.

Rysunek 6.
Schemat badania ELECTRON



W badaniu dokonano także oceny skuteczności SBV w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi aktywnymi cząsteczkami, a także w terapii trwającej poniżej 12 tyg.; przy czym nie pokazano wyników.

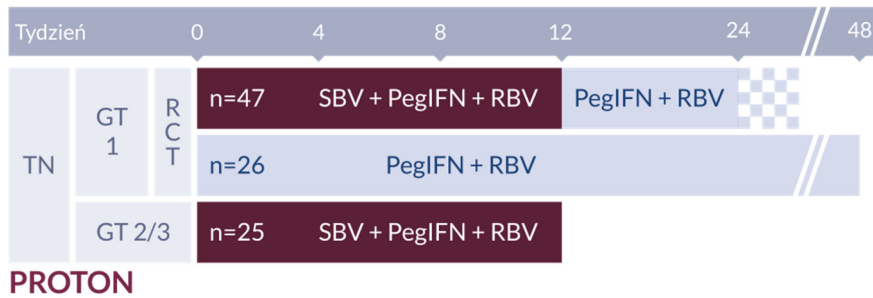
- **LONESTAR2** – jednośrodkowe, jednoramienne badanie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej trójlekowej terapii SBV w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów z GT 2/3 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

Rysunek 7.
Schemat badania LONESTAR2



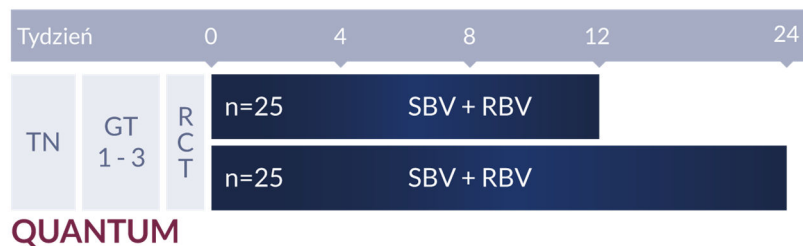
- **PROTON** – złożone, wielośrodkowe badanie fazy II składające się z części randomizowanej oraz badania jednoramiennego, przeprowadzone w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z przewlekłym WZW C. Część randomizowaną zaprojektowano w celu oceny skuteczności terapii trójlekowej z wykorzystaniem SBV podawanego według schematu SPR12+PR12/36 w porównaniu ze standardową terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α oraz RBV (PR48) w populacji pacjentów z GT1 HCV (Rysunek 8). W ramach kohorty nierandomizowanej włączono 25 pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których stosowano schemat trójlekowy przez 12 tygodni (Rysunek 8). Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej oceniono na 5 pkt w skali Jadad, natomiast badanie jednoramienne uzyskało 6 na 8 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

Rysunek 8.
Schemat badania PROTON



- **QUANTUM** – wieloośrodkowe randomizowane badanie fazy II zaprojektowane do oceny 2 schematów terapii dwulekowej (SBV + RBV), różniących się okresem leczenia (12 vs 24 tyg.), w którym populację docelową stanowili pacjenci zakażeni genotypem 1, 2 lub 3 HCV, uprzednio niepoddani terapii przeciwwirusowej (Rysunek 9). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 pkt w skali Jadad.

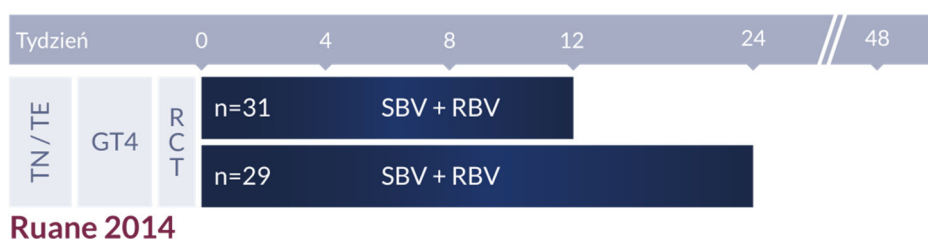
Rysunek 9.
Schemat badania QUANTUM



W badaniu dokonano także oceny skuteczności SBV w skojarzeniu z innymi aktywnymi cząsteczkami, przy czym nie pokazano wyników.

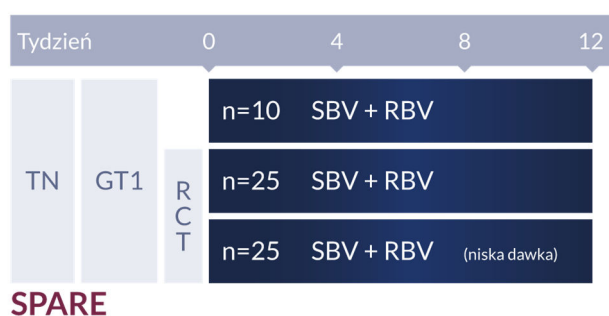
- **Ruane 2014** – jednoośrodkowe, randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa dwulekowych schematów z użyciem SBV różniących się okresem leczenia, przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących USA) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV (Rysunek 10). Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 pkt w skali Jadad.

Rysunek 10.
Schemat badania Ruane 2014



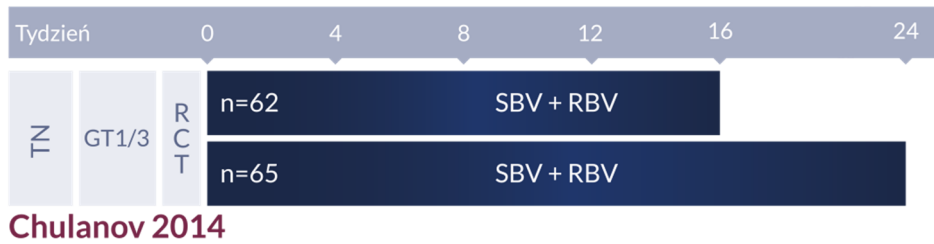
- **SPARE** – jednośrodkowe, złożone badanie fazy II, finansowane ze środków publicznych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów dwulekowych z użyciem SBV, różniących się dawkowaniem RBV, u pacjentów dotychczas nieleczonych z powodu WZW C, zakażonych GT1 HCV (Rysunek 11). W pierwszej jednoramiennej części badania SBV podawano w skojarzeniu z RBV przez okres 12 tyg. pacjentom o niskim stopniu zwłóknienia wątroby. Populację docelową drugiej randomizowanej części badania stanowili chorzy z dowolnym stopniem zwłóknienia, w tym z marskością wątroby, których w sposób losowy przydzielono do jednego z dwóch schematów terapeutycznego różniących się dawką RBV (standardowa lub niska dawka). Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej oceniono na 3 pkt w skali Jadad, natomiast badanie jednoramienne uzyskało 6 na 8 pkt w skali zaproponowanej przez NICE. W niniejszym opracowaniu badanie SPARE wykorzystano wyłącznie w analizie bezpieczeństwa SBV.

Rysunek 11.
Schemat badania SPARE



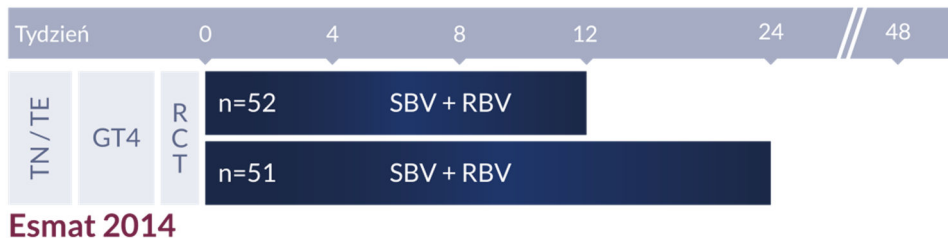
- **Chulanov 2014** – wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane do oceny 2 schematów terapii dwulekowej (SBV + RBV), różniących się okresem leczenia (16 vs 24 tyg.), w którym populację docelową stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni zakażeni GT1 lub GT3 HCV, przy czym wyniki każdej z podgrup analizowano osobno (Rysunek 12). Ze względu na brak zaślepienia interwencji oraz brak informacji dotyczącej utraty z badania, wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

Rysunek 12.
Schemat badania Chulanov 2014



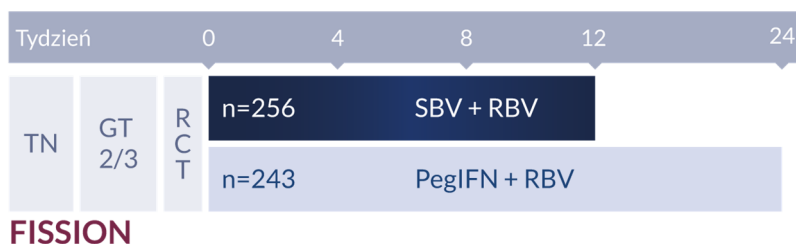
- **Esmat 2014** – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa dwulekowych schematów z użyciem SBV różniących się okresem leczenia (12 vs 24 tyg.), przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących Egipt) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV (Rysunek 13). Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, przy czym wyniki każdej z podgrup analizowano oddzielnie. Ze względu na brak zaślepienia interwencji oraz brak informacji dotyczącej utraty z badania, wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

Rysunek 13.
Schemat badania Esmat 2014



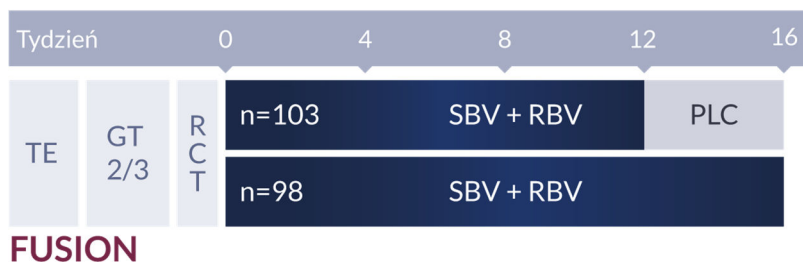
- **FISSION** – międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie otwartej próby oceniające terapię dwulekową z wykorzystaniem SBV oraz RBV (SR12) w porównaniu ze standardową terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α oraz RBV (PR24) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych HCV GT2/3. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 pkt w skali Jadad.

Rysunek 14.
Schemat badania FISSION



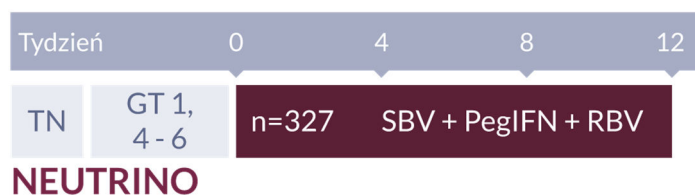
- **FUSION** – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, ukierunkowane na porównanie dwóch schematów leczenia zawierających SBV oraz RBV, a różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 tyg.). Badaną próbę stanowili chorzy zakażeni GT2/3 HCV, którzy nie uzyskali SVR (nawrót lub brak odpowiedzi) podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie (Rysunek 15). Wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 4 pkt w skali Jadad.

Rysunek 15.
Schemat badania FUSION



- **NEUTRINO** – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym oceniano 12-tygodniową terapię złożoną z SBV dodanego do PegIFN α oraz RBV u osób uprzednio nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1, 4, 5 lub 6 (Rysunek 16). Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

Rysunek 16.
Schemat badania NEUTRINO



- **POSITRON** – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena 12-tygodniowej terapii złożonej z SBV oraz RBV w porównaniu z placebo u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 pkt w skali Jadad.

Tabela 34.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej

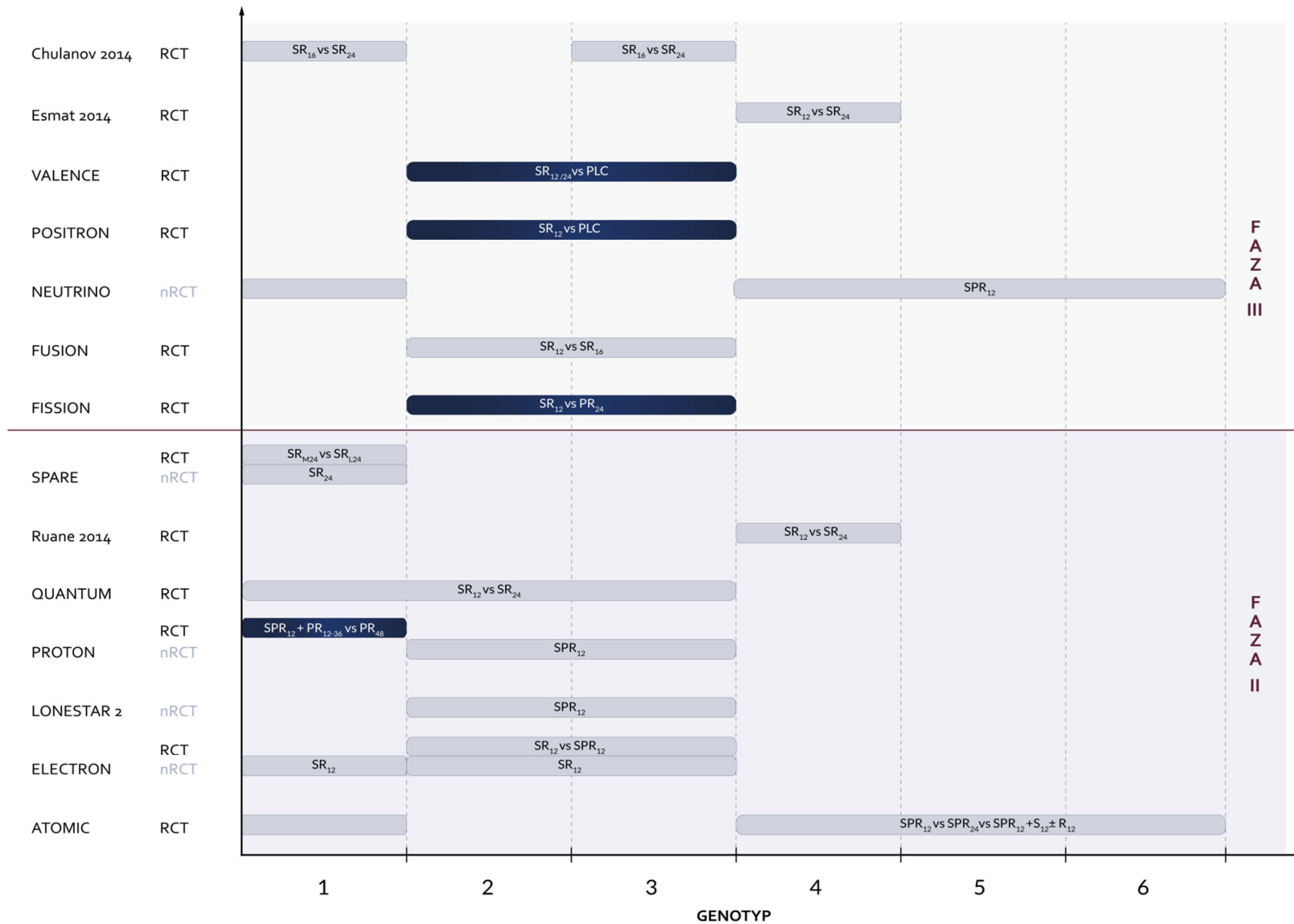
Badanie	Ramiona	Genotyp, % pacjentów	N	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD)	IL28b	Marskość	Randomizacja	Zaślepienie	Hipoteza	Ocena
Badania II fazy											
ATOMIC	SPR12	GT1: 100%									
	SPR24	GT1: 87% GT4: 9% GT5: 0% GT6: 4%	332	NIE	6,4 (0,7)	CC: 27% CT: 55% TT:18%	bd	TAK ^a	NIE	Superiority ^b	Jadad: 3/5
	SPR12 + S12 ± R12	GT1: 100%									
ELECTRON	SR12				6,7 (0,42)						
	SR12 + P4	GT2: 38% GT3: 63%	40	NIE	6,6 (0,52)	CC: 43% CT: 43% TT:14%	bd	TAK; ze stratyfikacją	NIE	Brak hipotezy ^c	Jadad: 3/5
	SR12 + P8				6,4 (0,57)						
	SPR12				6,3 (0,76)						
	SR12	GT2: 24% GT3: 76%	25	TAK	6,5 (0,66)	CC: 44% CT: 48% TT:8%	bd	NIE	NIE	Brak hipotezy ^c	NICE: 5/8
	SR _L 12	GT3: 100%	10	NIE	6,2 (0,96)	CC: 40% CT: 50% TT: 10%	bd	NIE	NIE	Brak hipotezy ^c	NICE: 4/8
	SR12	GT1: 100%	10	TAK ^d	6,8 (0,55)	CC: 20% CT: 50% TT:30%	bd	NIE	NIE	Brak hipotezy ^c	NICE: 5/8
	SR12	GT1: 100%	25	NIE	6,1 (0,75)	CC: 44% CT: 48% TT:8%	bd	NIE	NIE	Brak hipotezy ^c	NICE: 5/8
LONESTAR2	SPR12	GT2: 49% GT3: 51%	47	TAK	6,2 [4,0–7,2]	CC: 36% Non-CC: 64%	Marskość: 55%	NIE	NIE	Brak hipotezy ^c	NICE: 6/8

Badanie	Ramiona	Genotyp, % pacjentów	N	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD)	IL28b	Marskość	Randomizacja	Zaślepienie	Hipoteza	Ocena
PROTON	SPR12 + PR12/36	GT1: 100%	73	NIE	6,4 (0,8)	CC: 40% CT: 41% TT:19%	bd	TAK; ze stratyfikacją	TAK, podwójne	Superiority	Jadad: 5/5
	PR48										
	SPR12	GT2: 60% GT3: 40%	25	NIE	6,1 (0,8)	CC: 28% CT: 68% TT:4%	bd	NIE	NIE	n/d	NICE: 6/8
QUANTUM	SR12	GT1: 76% GT2: 10% GT3: 14%	50	NIE	bd	CC: 24% Non-CC: 76%	Marskość: 6%	TAK; ze stratyfikacją	TAK, podwójne	bd	Jadad: 4/5
	SR24										
Ruane 2014	SR12	GT4: 100%	60	NIE: 47% TAK: 53%	6,0 [4,3–7,2] ^e	CC: 17% Non-CC: 83%	Marskość: 23%	TAK; ze stratyfikacją	NIE	Brak hipotezy ^c	Jadad: 2/5
	SR24										
SPARE	SR24		10		6,8 [6,0–7,1] ^f	CC: 17% Non-CC: 83%	bd	NIE	NIE	n/d	NICE: 6/8
	SR _m 24	GT1: 100%	25	NIE	6,2 [5,4–6,4] ^f	CC: 16% Non-CC: 84%	bd	TAK; blokowa	NIE	Superiority ^g	Jadad: 3/5
	SR _l 24		25		6,1 [5,5–6,3] ^f						
Badania III fazy											
Chulanov 2014	SR16	GT1: 52% GT3: 48%	127	NIE	6,2 (bd)	CC: 34% Non-CC: 66%	Marskość: 17%	TAK; ze stratyfikacją	NIE	bd	Jadad: 2/5
	SR24										
Esmat 2014	SR12	GT4: 100%	103	NIE: 48% TAK: 52%	bd	CC: 19% Non-CC: 81%	Marskość: 17%	TAK; ze stratyfikacją	NIE	bd	Jadad: 2/5
	SR24										
FISSION	SR12	GT2: 27% GT3: 71%	499	NIE	6,0 (0,8)	CC: 43% CT: 44% TT:13%	Marskość: 20%	TAK; centralna ze stratyfikacją	NIE	Non-inferiority	Jadad: 3/5
	PR24										
FUSION	SR12	GT2: 34% GT3: 63%	201	TAK (100%)	6,5 (0,65)	CC: 30% CT: 54% TT:15%	Marskość: 34%	TAK; ze stratyfikacją	TAK	Superiority ^h	Jadad: 3/5
	SR16										

Badanie	Ramiona	Genotyp, % pacjentów	N	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD)	IL28b	Marskość	Randomizacja	Zaślepienie	Hipoteza	Ocena
NEUTRINO	SPR12	GT1: 89% GT4: 9% GT5: <1% GT6: 2%	327	NIE	6,4 (0,7)	CC: 29% CT: 55% TT:16%	Marskość: 17%	NIE	NIE	<i>Superiority^j</i>	NICE: 7/8
POSITRON	SR12 PLC	GT2: 51% GT3: 49%	278	NIE/TAK ^j (bd)	6,3 (0,77)	CC: 45% CT: 43% TT:12%	Marskość: 34%	TAK; centralna ze stratyfikacją	TAK, podwójne	<i>Superiority</i>	Jadad: 3/5
VALENCE	SR12 SR24 ^k PLC	GT2: 100% GT3: 100% GT2: bd GT3: bd	419	NIE: 42% TAK: 58%	6,4 (bd)	CC: 32% CT: 53% TT:14%	Marskość: 21%	TAK	TAK, podwójne	<i>Superiority^l</i>	Jadad: 4/5

- a) Pacjentów z genotypem 4, 5 lub 6 automatycznie włączano do grupy SBV + PegIFNα + RBV (24 tyg.) – wyniki dla tej grupy raportowano osobno; randomizacji podlegali pacjenci z genotypem 1;
- b) Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy interwencjami;
- c) W badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby;
- d) Pacjenci z ca kowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej;
- e) Średnia [zakres];
- f) Mediana [IQR];
- g) Badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi SR24 nad SR₁₂ w odniesieniu do wczesnej odpowiedzi wirusologicznej;
- h) Względem historycznego SVR24 na poziomie 25% oraz w celu wykazania różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR24;
- i) Wykazanie przewagi SBV nad historyczną grupą kontrolną otrzymującą BOC i TVR dla której skuteczność oszacowano na poziomie 60% SVR12
- j) Pacjenci nietolerujący lub niekwalifikujący się do terapii IFN;
- k) W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu badania. Pacjentom z genotypem 3 HCV przedłużono leczenie SBV + RBV do 24 tyg. (z wyjątkiem niewielkiej liczby pacjentów, którzy ukończyli już 12 tyg. terapii w momencie zmiany protokołu (n=11));
- l) Względem PLC.

Rysunek 19. Zestawienie badań klinicznych dla SBV włączonych do analizy z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii badań



6.3.2. Badania w populacji pacjentów z genotypem 2 lub 3 HCV

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SBV w populacji pacjentów zainfekowanych GT2 lub 3 HCV dostępne są w 9 badaniach włączonych do analizy w tym:

- w 5 badaniach fazy III:
 - Chulanov 2014 [147–149]
 - FISSION [150–152];
 - FUSION [151, 153–155];
 - POSITRON [151, 153, 155–157];
 - VALENCE [158–161];
- w 4 badaniach fazy II:
 - ELECTRON [162–166];
 - LONESTAR2 [167–169];
 - PROTON [170–172];
 - QUANTUM [173–175].

Łącznie we wszystkich pracach uczestniczyło 1455 pacjentów, przy czym liczebność próby w poszczególnych badaniach wahała się w zakresie od 10 do 499 pacjentów. Do badań rekrutowano chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (Chulanov 2014, ELECTRON, FISSION, PROTON), pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ELECTRON, LONESTAR2, FUSION), a także chorych nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem (POSITRON). Jedynie w badaniu VALENCE nie zastosowano żadnych obostrzeń dotyczących wcześniejszego leczenia. W większości prac oceniano 12-tygodniowe schematy dwulekowe z wykorzystaniem SBV oraz RBV.

Badanie FISSION dostarcza informacji na temat skuteczności SBV w schemacie dwulekowym w porównaniu z terapią standardową złożoną z PegIFN α oraz RBV u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV dotychczas nieleczonych. W badaniu POSITRON oceniano natomiast terapię dwulekową względem PLC u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których z różnych przyczyn nie można zastosować terapii opartej na interferonach. W obu przytoczonych powyżej badaniach SBV stosowano przez okres 12 tyg., co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla GT2 HCV, natomiast odbiega od wskazania rejestracyjnego dla populacji zakażonej GT3 HCV, która zgodnie z ChPL powinna stosować terapię dwulekową przez 12 tygodni (SR12) lub terapię trójlekową przez 24 tygodnie (SPR12).

Danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa SBV stosowanego zgodnie z ChPL w populacji GT3 (schemat SR24) dostarczają prace Chulanov 2014 i VALENCE. W badaniu Chulanov 2014 porównano między sobą dwa różne schematy zawierające SBV oraz RBV różniące się czasem trwania terapii (16 vs 24 tyg.) u pacjentów zakażonych GT3 HCV dotychczas nieleczonych. Badanie VALENCE zostało natomiast pierwotnie zaprojektowane w celu porównania schematu SR12 względem PLC w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia interferonem, jednakże

w trakcie badania doszło do zmiany protokołu, polegającej na przedłużeniu terapii SBV i RBV do 24 tyg. u pacjentów z GT3 HCV, co w pełni odpowiada założeniom rejestracyjnym. Jednocześnie zmiana protokołu polegała również na rezygnacji ze stosowania PLC, a pacjentom z grupy kontrolnej zaproponowano inne formy aktywnego leczenia.

Badanie FUSION ukierunkowane było na porównanie dwóch różnych schematów zawierających SBV i RBV, różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 tyg.) w populacji pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii z użyciem interferonów.

W randomizowanej części badania ELECTRON porównano 12-tygodniową terapię dwulekową (SBV + RBV) z trzema różnymi schematami trójlekowymi (SBV + RBV + PegIFN), różniącymi się długością podawania PegIFN. Trójlekowy schemat poddano również ocenie w dwóch jednoramiennych badaniach fazy II (LONESTAR2, PROTON). Schemat ten zarejestrowany jest tylko w terapii pacjentów z GT3 HCV.

Skróconą charakterystykę badań ze szczególnym uwzględnieniem ramion oceniających pacjentów zakażonych GT2–3 HCV przedstawiono poniżej (Tabela 35), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 20.2)

Tabela 35
Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT2/3

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
Chulanov 2014	III	Tak; ze stratyfikacją	TN; wyłącznie pacjenci z GT3 HCV	30	SR16	Niezdany
				31	SR24	Zgodny
FISSION	III	Tak; ze stratyfikacją	TN	256	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
				243	PR24	n/d
FUSION	III	Tak; ze stratyfikacją	TE	100	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
				95	SR16	Niezdany
POSITRON	III	Tak; ze stratyfikacją	TN/TE; nietolerujący lub niekwalif kujący się do terapii IFN	207	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
				71	PLC	n/d
VALENCE	III	TAK	TN/TE	84	SR12 (GT2)	Zgodny
				250	SR24 (GT3)	Zgodny

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
ELECTRON	II	Tak; ze stratyfikacją	TN	10	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
				9	SPR4+SR8	Niezgodny
				10	SPR8+SR4	Niezgodny
		NIE	TN; wyłącznie pacjenci z GT3 HCV	11	SPR12	GT2 – niezgodny GT3 – zgodny
		10	SR _L 12	Niezgodny		
			TE	25	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
LONESTAR2	II	NIE	TE	47	SPR12	GT2 – niezgodny GT3 – zgodny
PROTON	II	NIE	TN	25	SPR12	GT2 – niezgodny GT3 – zgodny
QANTUM	II	Tak; ze stratyfikacją	TN	6	SR12	GT2 – zgodny GT3 – niezgodny
				6	SR24	Zgodny

SR_L12 – schemat terapeutyczny z zastosowaniem niskich dawek (L) rybawiryny.

6.3.3. Badania w populacji pacjentów z genotypem 4 HCV

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SBV w populacji pacjentów zainfekowanych GT4 HCV dostępne są w 4 badaniach włączonych do analizy, w tym:

- w 2 badaniu fazy III:
 - Esmat 2014 [176, 177];
 - NEUTRINO [150, 151, 178];
- w 2 badaniach fazy II:
 - ATOMIC [179, 180]
 - Ruane 2014 [181–184]

Łącznie w odnalezionych próbach klinicznych uczestniczyły 202 osoby zakażone GT4 HCV, przy czym populacja w poszczególnych badaniach wahała się w przedziale od 11 do 60 pacjentów. W dwóch badaniach rekrutowano pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (ATOMIC, NEUTRINO), natomiast do pozostałych dwóch (Esmat 2014, Ruane 2014) kwalifikowano wyłącznie pacjentów egipskiego pochodzenia, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia.

We wszystkich pracach oceniano SBV w schemacie zgodnym z ChPL, przy czym w randomizowanych badaniach Esmat 2014 i Ruane 2014 pacjenci otrzymywali SBV w terapii dwulekowej, co – zgodnie z warunkami rejestracyjnymi – może być wdrożone jedynie u chorych niekwalifikujących się do leczenia PegIFNα. Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z GT 1, 4, 5 lub 6 HCV) chorych z GT4 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym, nie byli oni objęci randomizacją.

Skróconą charakterystykę badań ze szczególnym uwzględnieniem ramion oceniających pacjentów zakażonych GT4 HCV przedstawiono poniżej (Tabela 36), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 20.2)

Tabela 36.
Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT4

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
Esmat 2014	III	TAK	TN/TE	52	SR12	Niezgodny
				51	SR24	Zgodny
NEUTRINO	III	NIE	TN	28	SPR12	Zgodny
ATOMIC	II	NIE	TN	11	SPR24	Zgodny
Ruane 2014	II	TAK, ze stratyfikacją	TN/TE	31	SR12	Niezgodny
				29	SR24	Zgodny

6.3.4. Badania w populacji pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SBV w populacji pacjentów zainfekowanych GT 5 lub 6 dostępne są w 2 badaniach włączonych do analizy, w tym:

- w 1 badaniu fazy III – NEUTRINO [150, 151],
- w 1 badaniu fazy II – ATOMIC [179].

W obu pracach kryteria włączenia obejmowały pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo z GT5 oraz GT6 HCV, przy czym ostatecznie włączono tylko jednego chorego z GT5 (NEUTRINO) oraz 11 osób z GT 6 HCV. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię trójlekową z wykorzystaniem SBV, PegIFN α oraz RBV przez okres od 12 do 24 tygodni w schematach zgodnych z warunkami rejestracyjnymi.

Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z GT 1, 4, 5 lub 6 HCV) chorych z GT5–6 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym nie byli oni objęci randomizacją.

Skróconą charakterystykę badań ze szczególnym uwzględnieniem ramion oceniających pacjentów zakażonych GT5–6 HCV przedstawiono poniżej (Tabela 37), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 20.2).

Tabela 37.
Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT5/6

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
NEUTRINO	III	NIE	TN	7 ^a	SPR12	Zgodny
ATOMIC	II	NIE	TN	5	SPR24	Zgodny

a) W tym 1 chory z GT5.

6.3.5. Badania w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV (wykorzystane w analizie bezpieczeństwa SBV)

Dane dotyczące bezpieczeństwa SBV w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 HCV dostępne są w 7 badaniach włączonych do analizy, w tym:

- w 2 badaniach fazy III:
 - Chulanov 2014 [147–149]
 - NEUTRINO [150, 151, 178];
- w 5 badaniach fazy II:
 - ATOMIC [179, 180];
 - ELECTRON [162–166];
 - PROTON [170–172];
 - SPARE [185];
 - QUANTUM [173–175].

Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 880 pacjentów z GT1 HCV, przy czym liczebność próby w poszczególnych badaniach wahała się od 10 do 316 pacjentów. Zdecydowaną większość stanowiły osoby dotychczas nieleczone przeciwwirusowo. Wyjątek stanowiła jedna 10-osobowa kohorta z badania ELECTRON, obejmująca pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (*null responders*).

SBV w schemacie zgodnym z ChPL oceniany był w trzech pracach (Chulanov 2014, NEUTRINO, ATOMIC). W badaniu Chulanov 2014 porównano między sobą dwa różne schematy zawierające SBV oraz RBV różniące się czasem trwania terapii (16 vs 24 tyg.). Badanie NEUTRINO to natomiast jednoramienna próba kliniczna III fazy ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu SPR12 w grupie 292 dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 HCV. Z kolei w randomizowanym badaniu ATOMIC porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów zawierających SBV, w tym dwóch zgodnych z ChPL (SPR12 i SPR24).

Badanie PROTON dostarcza informacji na temat bezpieczeństwa SBV w schemacie trójlekowym w porównaniu z terapią standardową złożoną z PegIFN α oraz RBV u pacjentów dotychczas nieleczonych, przy czym SBV w tym badaniu stosowano w schemacie SPR12+PR12, a zatem odbiegającym od schematów zarejestrowanych.

W pozostałych dwóch badaniach RCT (SPARE, QUANTUM) porównywano między sobą różne schematy zawierające SBV oraz RBV, jednakże żaden z nich nie jest zgodny z aktualnie obowiązującą ChPL. Z kolei w nierandomizowanym badaniu ELECTRON oceniano SBV dodany do RBV zarówno w populacji nieleczonej przeciwwirusowo, jak również na niewielkiej liczbie próbie obejmującej pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Skróconą charakterystykę badań ze szczególnym uwzględnieniem ramion oceniających pacjentów zakażonych GT1 HCV przedstawiono poniżej (Tabela 38), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 20.2)

Tabela 38.
Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT1

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
Chulanov 2014	III	Tak; ze stratyfikacją	TN	32	SR16	Niezgodny
				34	SR24	Zgodny
NEUTRINO	III	NIE	TN	292	SPR12	Zgodny
				52	SPR12	Zgodny
ATOMIC	II	Tak; ze stratyfikacją	TN	109	SPR24	Zgodny
				155	SPR12+S12 SPR12+SR12	Niezgodny
ELECTRON	II	NIE	TE, całkowity brak odpowiedzi	10	SR12	Niezgodny
		NIE	TN	25	SR12	Niezgodny
PROTON	II	Tak; ze stratyfikacją	TN	47	SPR12+PR12/36	Niezgodny
				26	PR48	n/d
SPARE	II	NIE	TN	10	SR24	Niezgodny
		TAK	TN, pacjenci obciążeni czynnikami złej prognozy	25	SR24	Niezgodny
				25	SR _L 24	Niezgodny
QANTUM	II	TAK; ze stratyfikacją	TN	19	SR12	Niezgodny
				19	SR24	Niezgodny

SR_L24 – schemat terapeutyczny z zastosowaniem niskich dawek (L) rybawiryny.

6.4. Charakterystyka badań włączonych dla terapii PegIFN α + RBV (zapytanie kliniczne II)

W wyniku dodatkowego przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 10 badań dotyczących dwulekowej terapii standardowej, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą jakościową, w tym:

- 9 badań przeprowadzonych na pacjentach uprzednio nieleczonych, z czego
 - 3 prace zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN α z IFN α rekombinowanym (rIFN α) (oba w skojarzeniu z RBV) [186–188],

- 3 badania porównujące bezpośrednio PegIFN α 2a i PegIFN α 2b (oba w skojarzeniu z RBV) [125, 189–191],
- 3 prace zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN α z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (SBV lub DTV) [150–152, 192–194],
- 1 badanie porównujące PegIFN α 2a z PegIFN α 2b, oba w skojarzeniu z RBV, przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów z genotypami GT1-4 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. [195]

Wszystkie zidentyfikowane badania opisano jako randomizowane próby kliniczne. Podwójne zaślepienie raportowano w trzech pracach (Fried 2002, Dore 2015, Hezode 2014), przy czym tylko w jednej (Dore 2015) podano prawidłowy opis metody zaślepienia. Pozostałe badania przeprowadzono metodą otwartej próby. Badania cechowały się bardzo zróżnicowaną wiarygodnością, przy czym najniższe oceny uzyskały prace dotyczące bezpośrednich porównań pomiędzy interferonami (1–3 pkt w skali Jadad), a do głównych powodów obniżenia punktacji należały: brak zaślepienia i brak informacji o utracie pacjentów z badania (Tabela 39). Wyjątek w tej grupie stanowi badanie Fried 2002 ocenione na 4 pkt w skali Jadad (brak opisu metody podwójnego zaślepienia). Wiarygodność metodologiczną badań zaprojektowanych do oceny skuteczności leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym z PegIFN α oceniono natomiast na 3 do 5 pkt w skali Jadad. Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich pracach był odsetek pacjentów osiągający SVR24, wyjątek stanowiło badanie FISSION, gdzie I-rzędowym punktem końcowym był SVR12.

Liczebność populacji w pojedynczych badaniach wahała się w bardzo szerokim zakresie, tj. od 143 chorych w badaniu Scotto 2008 do ponad 1500 pacjentów w badaniu Manns 2001. Do porównania pośredniego wykorzystano natomiast dane dla 2434 pacjentów, w tym 1332 pacjentów przyjmowało PegIFN α 2a, zaś 1102 PegIFN α 2b.

W 9 badaniach populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu WZW C, których średni wiek wahał się w przedziale od 39 do 53 lat, odsetek mężczyzn od 44 do 78%, a średni wyjściowy poziom wirerii od 6,0 do 6,6 log₁₀ IU/ml, przy czym w 4 badaniach nie podano średnich wyjściowych poziomów wirerii. Z kolei w badaniu Scotto 2008 populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej, których średni wiek wynosił 47 lat, odsetek mężczyzn 57%, a średni wyjściowy poziom wirerii 6,3 log₁₀ IU/ml. W badaniach brali udział pacjenci zarażeni HCV o różnych genotypach, przy czym we wszystkich pracach dostępna była analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ten czynnik. Największe zróżnicowanie wśród badań zaobserwowano w odniesieniu do stopnia zwłóknienia wątroby w poszczególnych grupach, co w dużej mierze spowodowane było różnicami w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do poszczególnych badań (Tabela 39 oraz Rozdz. 20.2.3 w Aneksie)

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki odnalezionych badań zamieszczono poniżej (Tabela 39), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 20.2.3)

Tabela 39.
Charakterystyka badań klinicznych dla PegIFN α + RBV

Badanie	Ramiona	TE/TN	Genotyp, % pts				N	Średni wiek	Mężczyźni [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [%]	Metodyka	Hipoteza	Sponsor
			GT2	GT3	GT4	inne								
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs rIFN + RBV														
Fried 2002 [186]	PR48(α 2a)		12	19	3	66	453	43	72	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾	12			
	rIFR48(α 2b)	TN	14	19	2	64	444	42	73	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾	12	RCT, zaślepienie (bd), Jadad: 4/5	Superiority	Hoffmann-LaRoche, University of North Carolina
	P48(α 2a)		17	14	4	64	224	42	67	5,9 (7,4) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾	15			
Gad 2008 [187]	PR48(α 2b)	TN	-	-	100	-	79	40	77	5,5 ^a	17	RCT, bd nt. zaślepienia, Jadad: 1/5	niejasne	Schering-Plough
	rIFR48(α 2b)						81	39	78	5,5 ^a	17			
Manns 2001 [188]	PR48(α 2b)		29	3	68	511	43	63						
	PR4 + P _L R44(α 2b)	TN	30	2	68	514	44	67		bd	bd	RCT, otwartej próby, Jadad: 2/5	Superiority	Schering Plough
	rIFR48(α 2b)		29	3	68	505	43	67						
Badania dla porównania PegIFNα2a vs PegIFNα2b														
Ascione 2010 [189]	PR48(α 2a) ^b	TN	31	11	3	56	160	51	51	5,8 ^a	21	RCT, otwartej próby, Jadad: 2/5	Superiority	niezależny
	PR48(α 2b) ^b		31	11	1	58	160	49	59	5,8 ^a	16			
Kamal 2011 [190]	PR48(α 2a)	TN	-	-	100	-	109	42	54	5,9 ^a		RCT, otwartej próby, Jadad: 3/5	Superiority	Amr Hafez
	PR48(α 2b)						108	41	44	5,9 ^a	bd			
Rumi 2010 [125, 191]	PR48(α 2a) ^b	TN	33	16	9	43	212	52	60	6,4	20	RCT, otwartej próby, Jadad: 3/5	Superiority	niezależny
	PR48(α 2b) ^b		34	15	12	40	219	53	55	6,3	18			
Scotto 2008 [195]	PR48(α 2a)	TE	8	11	17	63	71	46	59	6,4	18	RCT, otwartej próby, Jadad: 2/5	niejasne	niezależny
	PR48(α 2b)		7	13	15	65	72	48	56	6,3	18			

Badanie	Ramiona	TE/TN	Genotyp, % pts				N	Średni wiek	Mężczyźni [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [%]	Metodyka	Hipoteza	Sponsor
			GT2	GT3	GT4	inne								
Badania dla porównania PegIFNα z DAA														
Dore 2015 [192, 193]	PR24(α2a)		47	53	-	-	51	[20-63] ^b	53	6,6	8	RCT, podwójne zaślepienia (opis prawidłowy), Jadad: 5/5	<i>Noninferiority</i>	BMS
	D ₆₀ 12PR12/24(α2a)	TN	48	52	-	-	50	[28-64] ^b	64	6,4	7			
	D ₆₀ 16PR16/24(α2a)		46	54	-	-	50	[25-67] ^b	74	6,6	4			
FISSION [150-152]	PR24(α2a)	TN	28	72	-	-	243	48 ^a	64	6,0	21	RCT, otwartej próby, Jadad: 3/5	<i>Noninferiority</i>	Gilead Sciences
	SR12		27	71	-	-	256	48 ^a	67	6,0	20			
Hezode 2014 [194]	PR48(α2a)		-	-	8	92	78	51 ^a	71	6,4	10	RCT, podwójne zaślepienia (opis prawidłowy), Jadad: 5/5	<i>Superiority</i>	BMS
	D ₂₀ PR12 + D ₂₀ PR12/PR12(α2a)	TN	-	-	7	93	159	51 ^a	67	6,5	8			
	D ₆₀ PR12 + D ₆₀ PR12/PR12(α2a)				8	92	158	50 ^a	65	6,5	5			

L (low dose) – schemat z zastosowaniem niższej dawki leku

a) Mediana,

b) Zakres

c) Czas terapii uzależniony od genotypu wirusa, pacjenci z GT2/3 leczeni 24 tyg;

7. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI SOFOSBUWIRU

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności SBV (Rozdz. 7.1) oraz wpływu terapii z zastosowaniem SBV na jakość życia pacjenta (Rozdz. 7.2) uwzględniając wyłącznie zarejestrowane schematy terapeutyczne. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności, w tym również dla schematów niezarejestrowanych, przedstawiono jedynie w podsumowaniu (Rozdz. 7.3) oraz w sposób szczegółowy w Aneksie (Rozdz. 20.4).

7.1. Odpowiedź wirusologiczna

7.1.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo

7.1.1.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

Skuteczność terapii dwulekowej złożonej z SBV oraz RBV (SR12) w populacji chorych zakażonych GT2 HCV oceniano w 3 badaniach (FISSION, POSITRON, VALENCE).

Zaobserwowano, że SBV w terapii dwulekowej pozwala na uzyskanie SVR12 u 97% chorych dotąd nieleczonych zakażonych GT2 HCV oraz u 93% chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów (Tabela 40).

Nawrót choroby po zakończeniu terapii raportowano wyłącznie w badaniu POSITRON i dotyczył on 5% pacjentów uzyskujących odpowiedź po zakończeniu terapii (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)
				SR12
SVR12				
FISSION	III	2	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	68/70 (97)
			przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	101/109 (93)
POSITRON	III	2	Subpopulacja pacjentów z włóknieniem F1–F2 w skali METAVIR (biopsja)	36/38 (95)
			Subpopulacja pacjentów z włóknieniem F3–F4 w skali METAVIR (biopsja)	27/28 (96)
VALENCE	III	2	TN; marskość wątroby u 6% pacjentów	31/32 (97)

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SR12	
EOT					
POSITRON	III	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	107/109 (98)	
Przełom wirusologiczny					
POSITRON	III	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	0/109	
VALENCE	III	2	TN; marskość wątroby u 6% pacjentów	0/32	
Nawrót choroby					
POSITRON	III	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	5/107 (5)	

7.1.1.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

Zidentyfikowano 2 badania fazy II (ELECTRON, PROTON), w których oceniano skuteczność terapii trójlekowej u pacjentów z GT3 HCV (SPR12), przy czym w obu pracach wyniki raportowano łącznie dla populacji pacjentów z GT2 i GT3 HCV. Biorąc pod uwagę, iż SPR12 jest jednym ze schematów zalecanych dla pacjentów zakażonych GT3 HCV, a łącznie w obu badaniach chorzy zakażeni GT3 HCV stanowili około 50%, wyniki te przedstawiono w niniejszym rozdziale. Dodatkowo, odnaleziono 2 badania (Chulanov 2014, VALENCE) oceniające skuteczność terapii dwulekowej złożonej z SBV oraz RBV (SR24; schemat zarejestrowany w ChPL) w populacji chorych zakażonych GT3 HCV.

Zastosowanie terapii trójlekowej (SPR12) pozwoliło na osiągnięcie SVR12 u 92–100% chorych, ponadto odpowiedź ta utrzymywała się także po 24 tygodniach od zakończenia terapii, a u żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby (Tabela 41).

Wysoką skuteczność w zakresie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12: 90–93% pacjentów) osiągnęli również pacjenci stosujący 24-tygodniową terapię dwulekową (SR24), która może być wykorzystywana także w przypadku przeciwwskazań do terapii interferonem (Tabela 41).

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SPR12	SR24
SVR24					
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	23/25 (92)	–

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SPR12	SR24
SVR12					
Chulanov 2014	III	3	TN; marskość wątroby u 18% pacjentów	–	28/31 (90)
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	23/25 (92)	–
VALENCE	III	3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	98/105 (93)
EOT					
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	24/25 (96)	–
RVR					
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	24/25 (96)	–
VALENCE	III	3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	104/105 (99)
vRVR					
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	9/11 (82)	–
VALENCE	III	3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	96/105 (91)
Przełom wirusologiczny					
Chulanov 2014	III	3	TN; marskość wątroby u 18% pacjentów	–	0/31
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0/11	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	0/25	–
VALENCE	III	3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	niejasne ^a
Nawrót choroby					
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0	–
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	0	–

a) U jednego pacjenta z GT3 (N=250) wystąpił przełom wirusologiczny, jednak nie określono czy pacjent ten był wcześniej nieleczony, czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz nie podano schematu leczenia SBV.

7.1.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

Zidentyfikowano 2 badania (ATOMIC, NEUTRINO) oceniające skuteczność SBV w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV, dotychczas nieleczonych z powodu WZW C. W obu badaniach oceniano schematy trójlekowe, zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi, których czas trwania wynosił od 12 do 24 tygodni. Dodatkowo, w kolejnych dwóch badaniach (Esmat 2014 oraz Ruane 2014), przedstawiono wyniki skuteczności zarejestrowanego schematu dwulekowego (SR24), który może być stosowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonami. Do dwóch ostatnich badań kwalifikowano wyłącznie pacjentów egipskiego pochodzenia, bez względu na wcześniej otrzymywaną terapię, przy czym analizę prowadzono osobno dla każdej z podgrup (leczonych oraz nieleczonych).

W badaniu NEUTRINO SVR12 uzyskało 96% pacjentów przyjmujących SBV w skojarzeniu z RBV i PegIFN α przez 12 tygodni, natomiast w badaniu ATOMIC, w którym terapia trwała 24 tygodnie odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną wynosił 82% zarówno w 12, jak i 24 tygodniu po zakończeniu leczenia (Tabela 42).

W grupie leczonej zarejestrowanym schematem dwulekowych (SR24) odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił natomiast 92–100%. U żadnego pacjenta nie odnotowano przełomu wirusologicznego, ani nawrotu choroby (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)		
			SPR12	SPR24	SR24
SVR24					
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	9/11 (82)	–
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	–	–	14/14 (100)
SVR12					
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	9/11 (82)	–
NEUTRINO	III	TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	27/28 (96)	–	–
Esmat 2014	III	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	–	22/24 (92)
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	–	–	14/14 (100)
SVR4					
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	–	–	14/14 (100)

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)		
			SPR12	SPR24	SR24
Przełom wirusologiczny					
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	0/11	–
NEUTRINO	III	TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	0/28	–	–
Esmat 2014	III	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	–	0/24
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	–	–	0/14
Nawrót choroby					
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	–	–	0/14

a) Dotyczy całej populacji badania.

7.1.1.4. Populacja pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV

Zidentyfikowano 2 badania (NEUTRINO, ATOMIC), których protokół dopuszczał włączanie pacjentów zainfekowanych genotypem 5 lub 6 HCV, przy czym ostatecznie do badania NEUTRINO zakwalifikowano jednego pacjenta zakażonego GT5 HCV oraz sześciu chorych zakażonych GT6 HCV, natomiast w badaniu ATOMIC uczestniczyło 5 chorych zakażonych GT6 HCV.

Wszyscy pacjenci zakażeni GT5/6 HCV uczestniczący w badaniach ATOMIC (schemat SPR24) oraz NEUTRINO (schemat SPR12) uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 oraz po 24 tygodniach od zakończenia terapii (Tabela 43).

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT5/6 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SPR12	SPR24
SVR24					
ATOMIC	II	6	TN	–	5/5 (100)
SVR12					
ATOMIC	II	6	TN	–	5/5 (100)
NEUTRINO	III	5	TN	1/1 (100)	–
		6		6/6 (100)	–
Przełom wirusologiczny					
ATOMIC	II	6	TN	–	0/5
NEUTRINO	III	5/6	TN	0/7	–

7.1.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

7.1.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

Skuteczność terapii dwulekowej złożonej z SBV oraz RBV w populacji chorych zakażonych GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oceniano w 2 badaniach (FUSION, VALENCE), w których stosowano 3 różne schematy terapii dwulekowej trwające od 12 do 16 tygodni, wszystkie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla pacjentów zakażonych GT2 HCV.

Zaobserwowano, że SBV w terapii dwulekowej pozwala na uzyskanie SVR12 u 86–94% pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 44).

Tabela 44.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SR12	SR16
SVR12					
FUSION	III	2	TE; marskość u 28% pacjentów	31/36 (86)	30/32 (94)
			Subpopulacja pacjentów z włóknieniem F1–F2 w skali METAVIR (biopsja)	8/8 (100)	7/7 (100)
			Subpopulacja pacjentów z włóknieniem F3–F4 w skali METAVIR (biopsja)	14/15 (93)	10/12 (83)
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	37/41 (90)	–
RVR					
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	41/41 (100)	–
vRVR					
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	31/41 (76)	–
Przełom wirusologiczny					
FUSION	III	2	TE; marskość u 28% pacjentów	0/36	0/32
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	0/41	–

7.1.2.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

Skuteczność zarejestrowanego trójlekowego schematu leczenia z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV (SPR12) w populacji GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, oceniano w badaniu LONESTAR2. Schemat dwulekowy (SR12), który może być wykorzystywany również w terapii pacjentów z GT3 HCV z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami, oceniano natomiast w badaniu VALENCE.

Zastosowanie terapii trójlekowej opartej na SBV w populacji GT3 HCV po nieskuteczności wcześniejszej terapii związane było z uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej u 83% pacjentów zarówno po 12 tyg., jak również po 24 tyg. od zakończenia terapii (Tabela 45). Nie odnotowano wystąpienia przełomu wirusologicznego w trakcie terapii, natomiast nawrót choroby po jej zakończeniu stwierdzono u 9% chorych (Tabela 45).

W grupie leczonej SBV oraz RBV przez 24 tygodnie (SR24) uzyskano SVR12 u 79% pacjentów zakażonych GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 45).

Tabela 45.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów z GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SPR12	SR24
SVR24					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	20/24 (83)	–
SVR12					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	20/24 (83)	–
VALENCE	III	3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	114/145 (79)
SVR4					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	21/24 (88)	–
RVR					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	21/23 (91)	–
VALENCE	III	3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	143/145 (99)
vRVR					
VALENCE	III	3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	118/145 (81)
Przełom wirusologiczny					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	0/24	–
VALENCE	III	3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	niejasne ^a
Nawrót choroby					
LONESTAR2	II	3	TE; marskość u 50% pacjentów	2/22 (9)	–

a) U jednego pacjenta z GT3 (N=250) wystąpił przełom wirusologiczny, jednak nie określono czy pacjent ten był wcześniej nieleczony, czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz nie podano schematu leczenia SBV.

7.1.2.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

Dane dotyczące skuteczności SBV w populacji zakażonej GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dostępne są w 2 badaniach (Esmat 2014 i Ruane 2014), przy czym oceniany w nich schemat (SR24) dopuszczony jest do stosowania w przypadku przeciwwskazań do terapii interferonami, a próbę badaną stanowili pacjenci egipskiego pochodzenia.

W grupie leczonej schematem SR24 odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wyniósł 87–89%. Uzyskany rezultat utrzymywał się także po 24 tyg. od zakończenia terapii (Tabela 46).

W badaniach nie odnotowano wystąpienia przełomu wirusologicznego, natomiast nawrót raportowano u 13% chorych po zakończeniu terapii (Tabela 46).

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)
			SR24
SVR24			
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	13/15 (87)
SVR12			
Esmat 2014	III	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	24/27 (89)
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	13/15 (87)
SVR4			
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	14/15 (93)
Przełom wirusologiczny			
Esmat 2014	III	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	0/27
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	0/15
Nawrót choroby			
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	2/15 (13)

7.2. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniach III fazy (FISSION, POSITRON, VALENCE i FUSION) opublikowano w pracach Younossi 2013, Younossi 2014 oraz Stepanova 2014. [196–198] Dane te odnoszą się do pacjentów z GT2/3 HCV zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie FISSION

Dane z badania FISSION wskazują, iż w momencie zakończenia leczenia pacjenci z GT2/3 HCV otrzymujący dwulekową terapię standardową (PR24) raportowali znamienne statystycznie pogorszenie komponenty fizycznej jakości życia w skali SF-36 (PCS) w stosunku do wartości mierzonych przed rozpoczęciem leczenia, podczas gdy w ramieniu SBV nie stwierdzono podobnych zależności. Z kolei w obu ramionach zaobserwowano pogorszenie w zakresie komponenty zdrowia psychicznego (MCS), przy czym zmianę o większym nasileniu raportowali pacjenci otrzymujący schemat PR24. Porównanie pomiędzy grupami wykazało, iż SBV względem dwulekowej terapii standardowej w znamienne mniejszym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia zarówno w

odniesieniu do zdrowia fizycznego (WMD = 4,46 [2,18; 6,74]), jak również psychicznego (WMD = 3,96 [1,00; 6,92]) (Tabela 47).

Po 12 tyg. od zakończenia terapii nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami, jak również względem wartości wyjściowych. W grupie pacjentów otrzymujących SBV, którzy osiągnęli SVR12, istotnej poprawie uległo ogólne poczucie zdrowia i jednocześnie zmniejszyły się dolegliwości bólowe, podczas gdy w grupie pacjentów osiągających SVR12 na skutek standardowej terapii dwulekowej nie obserwowano podobnych zależności (Tabela 47).

Wyniki uzyskane w trakcie oceny jakości życia z użyciem skali EQ-5D, wskazują na podobne zależności. W momencie zakończenia leczenia u pacjentów przyjmujących dwulekową terapię standardową (PR24) istotnie statystycznie obniżyła się jakość życia w porównaniu z wartościami sprzed leczenia, a porównanie między grupami wykazało, iż terapia z użyciem SBV w znamienne statystycznie mniejszy sposób negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Dwanaście tygodni po zakończeniu terapii jakość życia pacjentów przyjmujących SBV nieznacznie wzrosła, natomiast u pacjentów leczonych terapią PR24 nie odnotowano istotnych zmian. (Tabela 47). [198]

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Punkt końcowy	SR12		PR24		Wartość p z badania	WMD [95%CI]	G
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Zmiana SF-36 po zakończeniu leczenia								
FISSION	PCS	105	0,43 (8,35)	110	-4,03 (8,71)*	0,0007	4,46 [2,18; 6,74]	W
	MCS	105	-3,41 (10,47)*	110	-7,37 (11,68)*	0,0123	3,96 [1,00; 6,92]	W
Zmiana SF-36 po 12 tyg. okresu obserwacji								
FISSION	PCS	105	1,88 (7,95)	110	-0,03 (7,02)	0,17	1,91 [-0,10; 3,92]	Ś
	MCS	105	-0,65 (9,24)	110	-1,67 (9,05)	0,41	1,02 [-1,43; 3,47]	Ś
Zmiana EQ-5D po zakończeniu leczenia								
FISSION	x	105	0,006 (0,2)	110	0,115 (0,2)*	0,0076	-0,11 [-0,16; -0,06]	W
Zmiana EQ-5D po 12 tyg. okresu obserwacji								
FISSION	x	105	-0,035 (0,17)	110	0,035 (0,16)	0,0362	-0,07 [-0,11; -0,03]	W

PCS – Physical Component Summary; MCS – Mental Component Summary;

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

W skali EQ-5D wartość dodatnia wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

* p<0,05 dla zmiany względem wartości wyjściowych;

W – wysoka jakość dowodów wg GRADE; Ś – średnia jakość dowodów wg GRADE.

Badanie POSITRON

W momencie zakończenia leczenia pacjenci zakażeni GT2/3 HCV z przeciwwskazaniami do terapii interferonem otrzymujący terapię według schematu SR12 raportowali znamienne statystycznie pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym oraz psychicznym wg skali SF-36 oraz

EQ-5D, czego nie odnotowano w grupie PLC. Porównanie pomiędzy grupami nie wykazało różnic w odniesieniu do zdrowia fizycznego, natomiast zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść braku leczenia (PLC) w przypadku komponenty związanej ze zdrowiem psychicznym (WMD = -3,77 [-6,27; -1,27]) oraz oceny w skali EQ-5D (WMD = 0,05 [0,004; 0,09]). W ocenie autorów badania były to jednak zmiany minimalne (Tabela 48).

Po 12 tyg. od zakończenia terapii nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic zarówno między ocenianymi grupami, jak również względem wartości wyjściowych (Tabela 48).

Tabela 48.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla porównania schematu SR12 z PLC u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Punkt końcowy	SR12		PLC		Wartość p z badania	WMD [95%CI]	G
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Zmiana SF-36 po zakończeniu leczenia								
POSITRON	PCS	207	-1,54 (7,22)*	71	-0,59 (6,47)	0,75	-0,95 [-2,75; 0,85]	Ś
	MCS	207	-5,58 (11,42)*	71	-1,81 (8,44)	0,09	-3,77 [-6,27; -1,27]	W
Zmiana SF-36 po 12 tyg. okresu obserwacji								
POSITRON	PCS	207	-0,78 (7,01)	71	0,06 (7,14)	0,78	-0,84 [-2,76; 1,08]	Ś
	MCS	207	-1,82 (10,81)	71	-2,25 (9,70)	0,47	0,43 [-2,26; 3,12]	Ś
Zmiana EQ-5D po zakończeniu leczenia								
POSITRON	x	196	0,075 (0,18)*	66	0,029 (0,14)	0,12	0,05 [0,004; 0,09]	W
Zmiana EQ-5D po 4 tyg. okresu obserwacji								
POSITRON	x	196	0,026 (0,19)	66	0,019 (0,17)	0,84	0,01 [-0,04; 0,06]	Ś

PCS – Physical Component Summary; MCS – Mental Component Summary;

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

W skali EQ-5D wartość dodatnia wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

* p<0,05 dla zmiany względem baseline;

W – wysoka jakość dowodów wg GRADE; Ś – średnia jakość dowodów wg GRADE.

Badanie VALENCE

W momencie zakończenia leczenia pacjenci z GT2/3 HCV (w tym 42% pacjentów dotychczas nieleczonych, 58% pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) otrzymujący terapię według schematu SR12 raportowali znamienne statystycznie pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym, ocenianej w skali SF-36 (MCS) w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Cztery tygodnie po zakończonej terapii wszystkie wskaźniki wróciły do wartości początkowych, a dodatkowo w grupie leczonej przez 24 tygodnie po 12 tygodniach od zakończenia terapii znamiennej statystycznie poprawie (w stosunku do wartości sprzed leczenia) uległa komponenta zdrowia psychicznego w skali SF-36 (MCS), ponadto wśród osób osiągających SVR12 odnotowano istotną statystycznie poprawę oceny witalności i zdrowia ogólnego (Tabela 49).

Tabela 49.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Punkt końcowy	SR12		SR24	
		N	Średnia wartość (SD)	N	Średnia wartość (SD)
SF-36 PCS					
VALENCE	Przed rozpoczęciem leczenia	bd	51,1 (8,3)	bd	52,1 (7,6)
	Zakończenie leczenia	bd	49,8 (7,5)	bd	50,4 (8,7)
	4 tyg. po zakończeniu leczenia	bd	51,5 (7,9)	bd	51,0 (8,2)
	12 tyg. po zakończeniu leczenia	bd	52,6 (6,5)	bd	53,0 (7,2)
SF-36 MCS					
VALENCE	Przed rozpoczęciem leczenia	bd	47,8 (9,1)	bd	46,5 (11,0)
	Zakończenie leczenia	bd	45,0 (11,0)*	bd	43,2 (11,6)*
	4 tyg. po zakończeniu leczenia	bd	47,6 (10,3)	bd	46,2 (11,0)
	12 tyg. po zakończeniu leczenia	bd	48,7 (9,4)	bd	47,5 (11,1)*

PCS – Physical Component Summary; MCS – Mental Component Summary

* $p < 0,05$ dla zmiany względem baseline.

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

Badanie FUSION

W badaniu FUSION obejmującym pacjentów zakażonych GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, obserwowano znamienne statystycznie pogorszenie jakości życia w zakresie komponenty zdrowia psychicznego w skali SF-36 w stosunku do wartości wyjściowych, jednak pogorszenie to stopniowo ustępowało po zakończeniu leczenia (Tabela 50). Dodatkowo, po 12 tyg. od zakończenia terapii wśród pacjentów, którzy osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną, istotnej poprawie uległo funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe oraz witalność ($p < 0,05$ względem wartości wyjściowych).

Ocena jakości życia w skali EQ-5D wskazuje na podobne zależności, przy czym znamienne statystycznie pogorszenie jakości życia w stosunku do danych wyjściowych obserwowano w trakcie leczenia u pacjentów przyjmujący SR12, zaś po 12 tyg. od zakończenia leczenia nie obserwowano różnic względem wartości wyjściowych. Z kolei u pacjentów stosujących schemat SR16 nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w trakcie leczenia, natomiast po zakończeniu terapii obserwowano poprawę (Tabela 50). W ocenie autorów badania były to jednak zmiany minimalne.

Tabela 50.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Punkt końcowy	SR12		SR16	
		N	M (SD)	N	M (SD)
Zmiana SF-36 po leczeniu					
FUSION	PCS	103	-1,30 (6,81)	98	-0,09 (6,58)
	MCS	103	-3,69 (10,80)*	98	-3,45 (9,13)*
Zmiana SF-36 po 12 tyg. okresu obserwacji					
FUSION	PCS	103	1,51 (6,44)	98	2,48 (6,37)*
	MCS	103	-0,66 (8,22)	98	-0,33 (9,35)
Zmiana EQ-5D po leczeniu					
FUSION	x	103	0,06 (0,19)*	98	0,02 (0,18)
Zmiana EQ-5D po 12 tyg. okresu obserwacji					
FUSION	x	103	-0,02 (0,18)	98	-0,05 (0,18)*

PCS – Physical Component Summary; MCS – Mental Component Summary

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

W skali EQ-5D wartość dodatnia wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

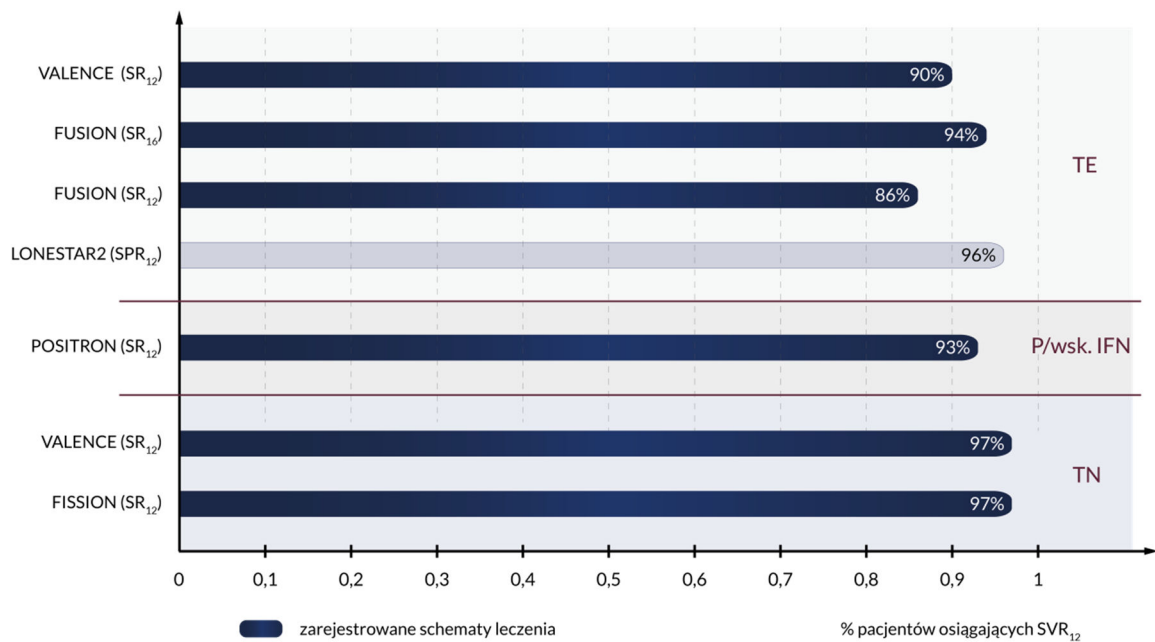
* p<0,05 dla zmiany względem baseline.

7.3. Podsumowanie

7.3.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

1. W grupie pacjentów dotychczas nieleczonych poddanych terapii z wykorzystaniem SBV (schemat **SR12** zgodny z ChPL) odnotowano:
 - **wysoki wskaźnik SVR (około 97%) po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Rysunek 20).
2. W grupie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN poddanych terapii z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z RBV (schemat **SR12** zgodny z ChPL) odnotowano:
 - **wysoki wskaźnik SVR (93%) po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Rysunek 20).
3. W grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zastosowanie SBV w skojarzeniu z RBV (schemat **SR12/16** zgodny z ChPL) pozwalało uzyskać:
 - **wysoki wskaźnik SVR (86–94%) po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Rysunek 20).

Rysunek 20.
Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT2 HCV

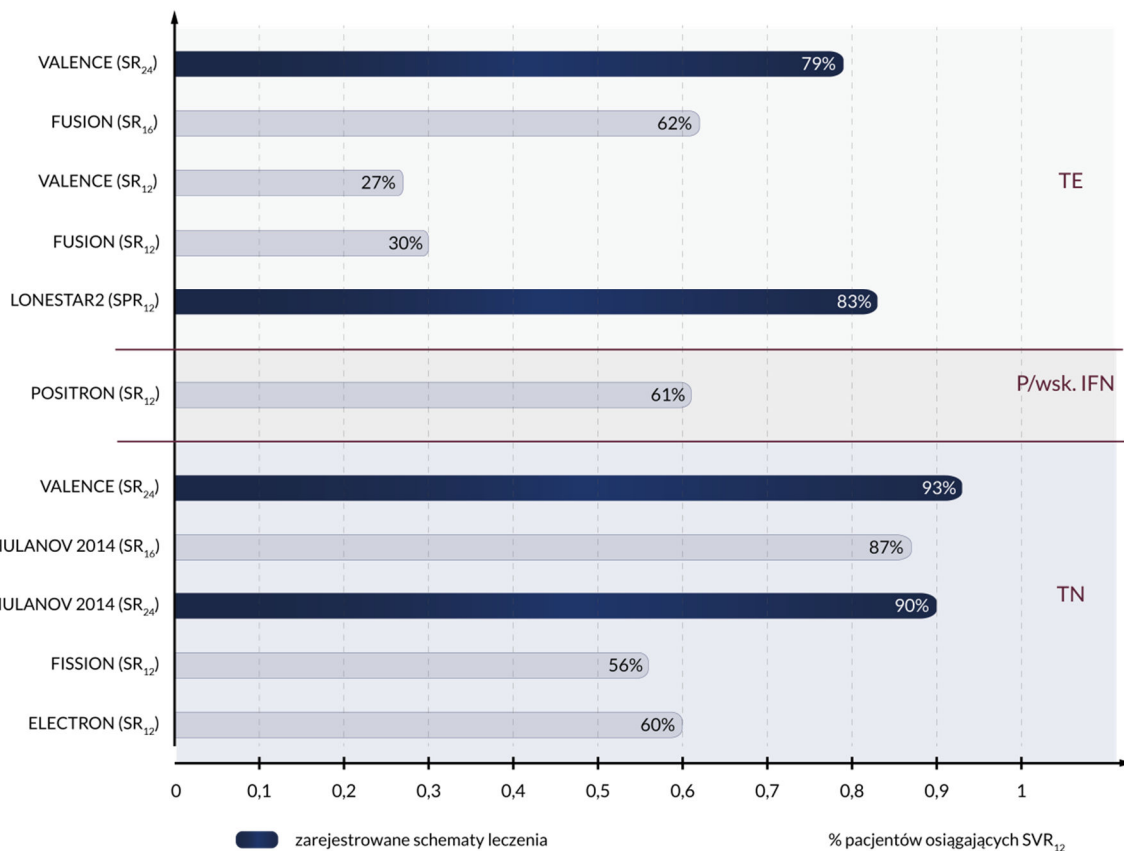


7.3.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

1. W grupie pacjentów dotychczas nieleczonych poddanych terapii z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z RBV (schemat **SR24** zgodny z ChPL) odnotowano:
 - **wskaźnik SVR na poziomie 90–93% po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Rysunek 21).
2. W grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zastosowanie SBV w skojarzeniu z:
 - RBV i PegIFN α (schemat **SPR12** zgodny z ChPL) **pozwalало uzyskać wskaźnik SVR u 83% pacjentów po 12 tyg. od zakończenia terapii**,
 - RBV (schemat **SR24** zgodny z ChPL) **pozwalало uzyskać wskaźnik SVR u 79% pacjentów po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Rysunek 21).

W kilku badaniach klinicznych dotyczących populacji zakażonej GT3 HCV stosowano terapię dwulekową złożoną z SBV i RBV przez okres krótszy niż 24 tygodnie, uzyskując suboptymalne rezultaty w zakresie SVR₁₂. W związku z powyższym schematy te nie zostały dopuszczone do stosowania w praktyce klinicznej (schematy niezarejestrowane).

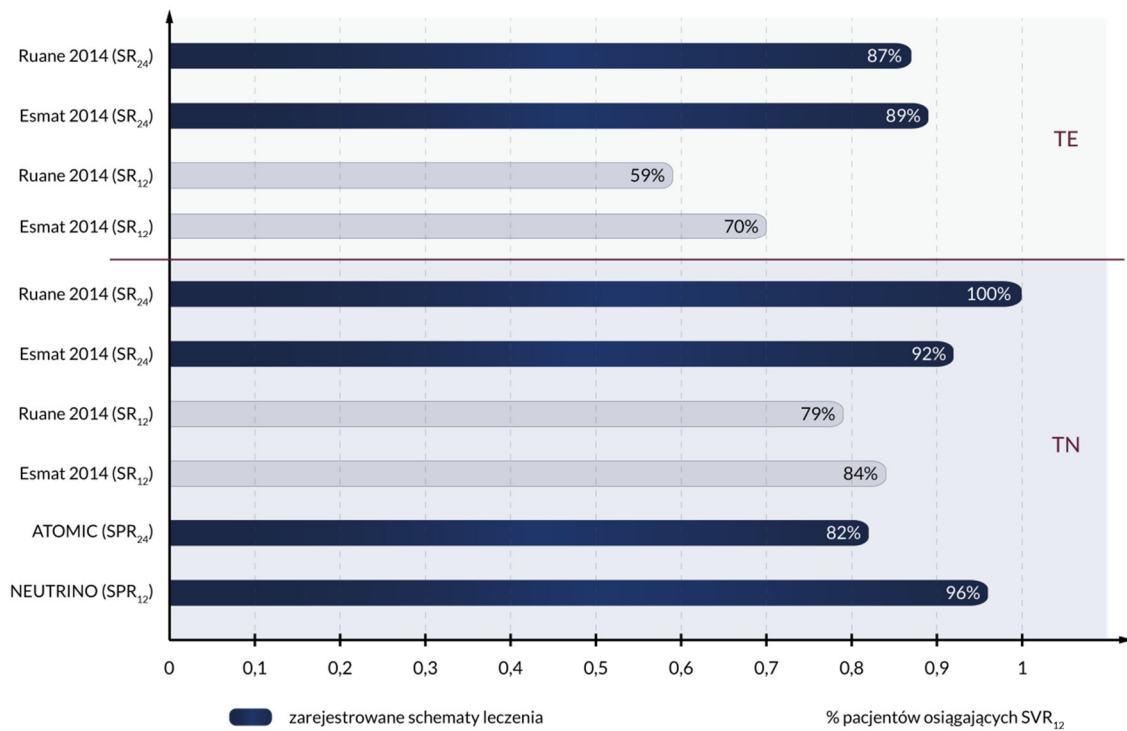
Rysunek 21.
Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT3 HCV



7.3.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

- W grupie pacjentów dotychczas nieleczonych poddanych terapii z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z
 - RBV i PegIFN α (schematy **SPR12/24** zgodne z ChPL) odnotowano **wskaźnik SVR12 na poziomie 82–96%**,
 - RBV (schemat **SR24** zgodny z ChPL) odnotowano **wskaźnik SVR12 na poziomie 92–100%** (Rysunek 22).
- W grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zastosowanie SBV w skojarzeniu z RBV (schemat **SR24** zgodny z ChPL) pozwalało uzyskać:
 - wskaźnik SVR12 na poziomie 87–89%** (Rysunek 22)

Rysunek 22.
Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT4 HCV

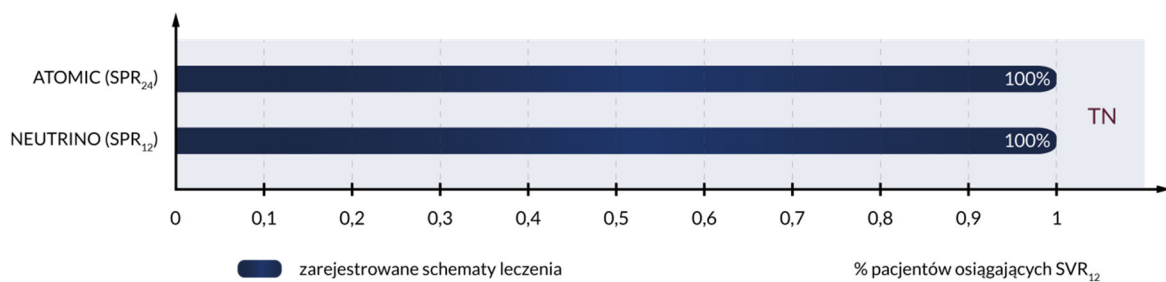


7.3.4. Populacja pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV

1. W grupie pacjentów dotychczas nieleczonych poddanych terapii z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z RBV i PegIFN α odnotowano:

- **wskaźnik SVR12 na poziomie 100%** (Rysunek 23).

Rysunek 23.
Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT6 HCV



7.3.5. Jakość życia

W trakcie leczenia schematami opartymi na SBV i RBV obserwowano nieznaczne i przejściowe pogorszenie niektórych komponentów jakości życia, które wracało do wartości wyjściowych po 12

tygodniach od zakończenia terapii. W analizie porównawczej wykazano, że pogorszenie jakości życia w trakcie terapii SBV było mniejsze niż w grupie PR24, ale większe niż w grupie PLC.

8. WYNIKI PORÓWNANIA SOFOSBUWIRU Z AKTUALNIE DOSTĘPNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na SBV względem aktualnie dostępnej terapii standardowej możliwe było tylko dla populacji pacjentów zakażonej GT2 HCV. W odniesieniu do pozostałych subpopulacji przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, genotypu wirusa oraz historii leczenia.

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

8.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

8.1.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

8.1.1.1. Porównanie skuteczności sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową (PR24)

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (FISSION), zaprojektowane w celu oceny terapii dwulekowej złożonej z SBV i RBV (SR12, schemat zgodny z ChPL) w porównaniu ze standardową terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α oraz RBV (PR24) w populacji pacjentów z GT2 HCV dotychczas nieleczonych z powodu WZW C.

Analiza wykazała, że w subpopulacji zakażonej GT2 HCV prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w grupie leczonej schematem SR12 było znamienne statystycznie wyższe niż w ramieniu kontrolnym (RB = 1,25 [1,09; 1,43]) (Tabela 79).

Tabela 51.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV

Badanie	GT	Populacja	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
			SR12	PR24			
SVR12							
FISSION	2	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	68/70 (97)	52/67 (78)	1,25 [1,09; 1,43]	NNT = 6 [4; 12]	W

W – wysoka jakość dowodów wg Grade.

8.1.1.2. Porównanie skuteczności sofosbuviru z PLC

Zidentyfikowano 1 badanie RCT (POSITRON), zaprojektowane w celu oceny terapii dwulekowej trwającej 12 tygodni i złożonej z SBV oraz RBV (SR12, schemat zgodny z ChPL) w porównaniu z placebo u pacjentów zakażonych GT2 HCV nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem.

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN terapia skojarzona z wykorzystaniem SBV i RBV przez 12 tygodni prowadziła do uzyskania SVR12 u 93% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC odpowiedzi nie stwierdzono u żadnej z osób (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]) (Tabela 80).

Nie odnotowano wystąpienia przełomu wirusologicznego w grupie pacjentów przyjmujących SBV, zaś nawrót choroby raportowano u 5% chorych (Tabela 80).

Tabela 52.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV

Badanie	GT	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
			SR12	PLC			
SVR12							
POSITRON	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	101/109 (93)	0/34	64,59 [4,12; 1012,87]	2 [2;2]	W
EOT							
POSITRON	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	107/109 (98)	0/34	68,41 [4,36; 1072,33]	2 [1; 2]	W
Nawrót choroby							
POSITRON	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	5/107 (5)	n/d	n/d	n/d	n/d

W – wysoka jakość dowodów wg Grade.

8.1.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV zidentyfikowano 2 badania kliniczne dotyczące zarejestrowanego schematu zawierającego SBV (SR24), 4 prace dotyczące skuteczności PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV oraz 2 badania dla PegIFN α 2a dodanego do RBV.

Skumulowane wyniki wskazują, że w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV zarejestrowany schemat SBV (SR24) cechował się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do dwulekowej terapii standardowej. W grupach stosujących SBV średnio 92% pacjentów uzyskiwało SVR, natomiast uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie

pacjentów leczonych schematem PegIFN α +RBV wynosił 64%, w tym 63% w przypadku PegIFN α 2a i 69% u osób stosujących PegIFN α 2b.

Nie odnaleziono danych dla SR24 dotyczących populacji nieleczonej z przeciwwskazaniami do IFN, aczkolwiek nie ma podstaw do stwierdzenia, aby skuteczność SR24 uzależniona była od obecności (lub braku) przeciwwskazań do IFN. W związku z powyższym można przyjąć, że u nieleczonych pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do IFN skuteczność schematu SR24 będzie taka sama jak w populacji ogólnej nieleczonej (92%). Aktualnie w Polsce pacjenci, u których nie można zastosować schematów opartych na interferonach pozostają bez leczenia przeciwwirusowego, które w odniesieniu do SVR cechuje się całkowitym brakiem skuteczności. W grupie kontrolnej badania POSITRON, gdzie nie stosowano leczenia przeciwwirusowego, żadna z osób nie uzyskała SVR (Tabela 53, Tabela 54, Wykres 5).

Tabela 53.

Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR, n (%)
Badania dla SBV				
Chulanov 2014	SR24	TN; marskość wątroby u 18% pacjentów	31	28 (90)
VALENCE	SR24	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	105	98 (93)
Badania dla PegIFNα2a				
Ascione 2010	PR24	TN	18	14 (78)
Dore 2014	PR24	TN; marskość wątroby u 26% pacjentów	27	16 (59)
FISSION	PR24	TN; marskość wątroby u 30% pacjentów	176	110 (63)
Rumi 2010	PR24	TN	34	22 (65)
Badania dla PegIFNα2b				
Ascione 2010	PR24	TN	17	12 (71)
Rumi 2010	PR24	TN	32	22 (69)
Badania dla PLC				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów ^a	37	0%

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

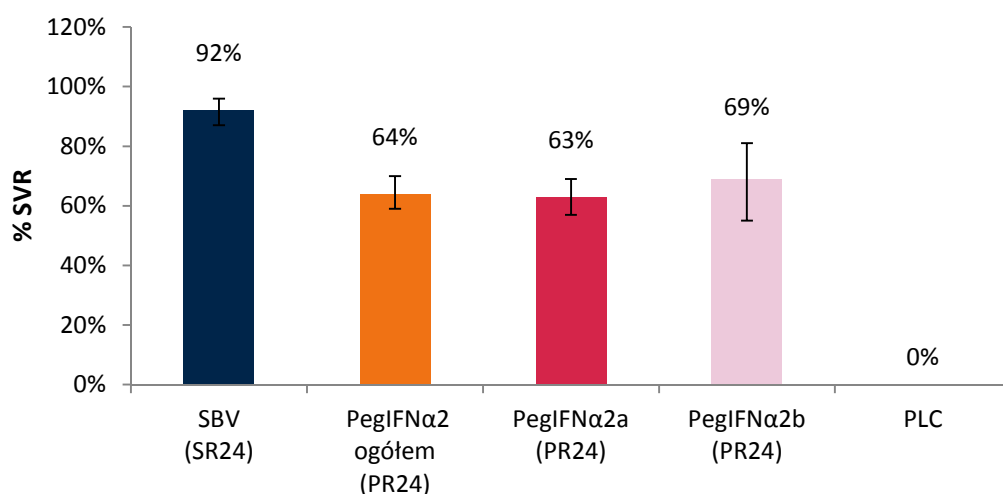
Tabela 54.

Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV				
SR24	126	136	0,92 [0,87; 0,96]	$p = 0,508$ $I^2 = 0\%$
PegIFNα2 ogółem				
PR24	196	304	0,64 [0,59; 0,70]	$p = 0,801$ $I^2 = 0\%$

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
PegIFNα2a				
PR24	162	255	0,63 [0,57; 0,69]	p = 0,613 I ² = 0%
PegIFNα2b				
PR24	34	49	0,69 [0,55; 0,81]	p = 0,925 I ² = 0%
PLC				
PLC	0	37	n/d	n/d

Wykres 5.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)



8.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT4 HCV zidentyfikowano 4 badania kliniczne dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SBV (SPR12, SR24), 5 prac dotyczące skuteczności PegIFNα2a w skojarzeniu z RBV oraz 4 badania dla PegIFNα2a dodanego do RBV.

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV dotychczas nieleczonych wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SBV (SPR12–24), które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 92% pacjentów. W populacji pacjentów przyjmujących SBV w schemacie bez PegIFN SVR osiągnęło natomiast 95% pacjentów. Uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych schematem PegIFNα+RBV wynosił 53% (Tabela 55, Tabela 56, Wykres 6).

Nie odnaleziono danych dla schematu SR24 dotyczących populacji nieleczonych z przeciwwskazaniami do IFN, aczkolwiek nie ma podstaw do stwierdzenia, aby skuteczność SR24 uzależniona była od obecności (lub braku) przeciwwskazań do IFN. W związku z powyższym można przyjąć, że

u nieleczonych pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do IFN skuteczność schematu SR24 będzie taka sama jak w populacji ogólnej nieleczonej (95%). Przyjęto także, iż odsetek pacjentów nieobjętych leczeniem przeciwwirusowym ze względu na nietolerancje PegIFN i osiągających SVR będzie równy 0%, gdyż nie ma podstaw, aby sądzić by pacjenci zarażeni GT4 HCV reagowali inaczej na brak leczenia niż pacjenci zarażeni GT2/3 HCV uczestniczący w badaniu POSITRON (Tabela 55, Tabela 56, Wykres 6).

Tabela 55.
Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT4 HCV

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR, n (%)
Badania dla SBV (schematy z PegIFN)				
ATOMIC	SPR24	GT4; TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	11	9 (82)
NEUTRINO	SPR12	GT4; TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	28	27 (96)
Badania dla SBV (schematy bez PegIFN)				
Esmat 2014	SR24	GT4; TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	24	22 (92)
Ruane 2014	SR24	GT4; TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	14	14 (100)
Badania dla PegIFNα2a				
Ascione 2010	PR48	GT4; TN	4	0 (0)
Fried 2002	PR48	GT4; TN	13	10 (77)
Hezode 2014	PR48	GT4; TN	6	3 (50)
Kamal 2011	PR48	GT4; TN	109	77 (71)
Rumi 2010	PR48	GT4; TN	18	8 (44)
Badania dla PegIFNα2b				
Ascione 2010	PR48	GT4; TN	1	1 (100)
Gad 2008	PR48	GT4; TN	79	42 (53)
Kamal 2011	PR48	GT4; TN	108	59 (55)
Rumi 2010	PR48	GT4; TN	26	8 (31)
Badania dla PLC (populacja pacjentów zakażonych GT2/3 HCV)				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów	71	0%

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

a) Dotyczy całej populacji uczestniczącej w badaniu.

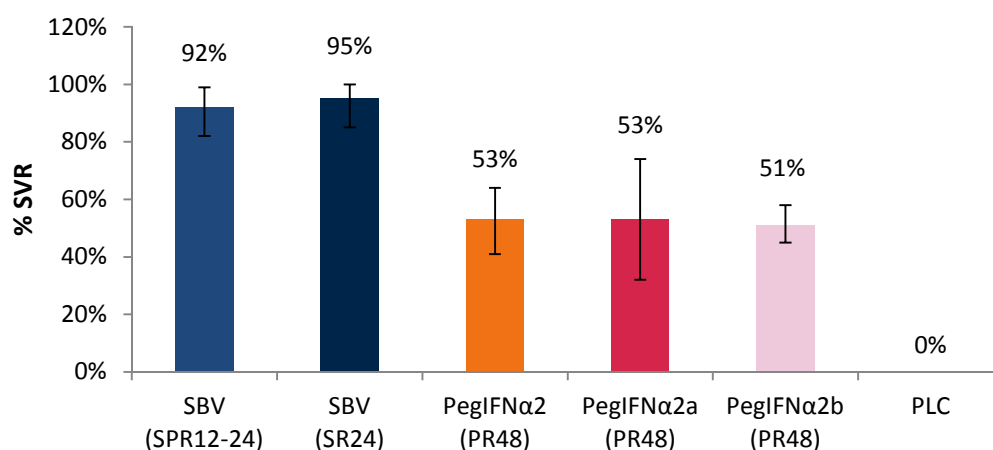
Tabela 56.
Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT4 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV (schematy z PegIFN)				
SPR12/24	36	39	0,92 [0,82; 0,99]	p = 0,159 I ² = 50%

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV (schematy bez PegIFN)				
SR24	36	38	0,95 [0,85; 1,00]	p = 0,252 I ² = 24%
PegIFNα2 (ogółem)				
PR48	208	364	0,53 [0,41; 0,64]	p = 0,001 I ² = 71%
PegIFNα2a				
PR48	98	150	0,53 [0,32; 0,74]	p = 0,005 I ² = 73%
PegIFNα2b				
PR48	110	214	0,51 [0,45; 0,58]	p = 0,122 I ² = 48%
PLC				
PLC	0	37	n/d	n/d

Wykres 6.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)

**8.1.4. Populacja pacjentów z genotypem 5–6 HCV**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT5–6 HCV zidentyfikowano 2 badania kliniczne dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SBV (SPR12/24), oraz jedną pracę dotyczącą skuteczności PegIFNα2b w skojarzeniu z RBV w populacji pacjentów zakażonej GT4–6. Nie odnaleziono prac oceniających SVR wyłącznie w subpopulacji zakażonej GT5–6.

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT5–6 HCV dotychczas nieleczonych wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SBV (SPR12/24), które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 98% pacjentów. Odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych tradycyjnym schematem PegIFNα+RBV wynosił

50%, przy czym z uwagi na małą liczebność próby oraz niejednorodną populacji uzyskany wynik obarczony jest znacznego stopnia niepewnością (Tabela 57, Tabela 58, Wykres 7).

Nie odnaleziono danych dla schematu SR24 dotyczących populacji nieleczonej z przeciwwskazaniami do IFN.

Tabela 57.

Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT5–6 HCV

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR, n (%)
Badania dla SBV (schematy z PegIFN)				
ATOMIC	SPR24	GT6; TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	5	5 (100)
NEUTRINO	SPR12	GT5;TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	1	1 (100)
		GT6;TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	6	6 (100)
Badania dla PegIFNα2b				
Manns 2001	PR48	GT4-6	16	8 (50)

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

a) Dotyczy całej populacji uczestniczącej w badaniu.

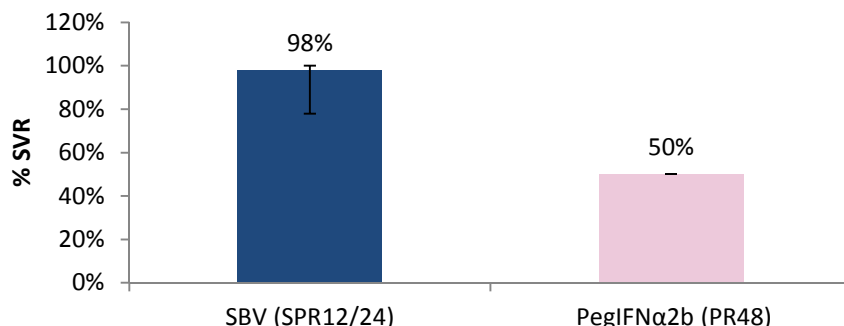
Tabela 58.

Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i/lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów z GT5–6 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV (schematy z PegIFN)				
SPR12/24	12	12	0,98 [0,78; 1,00]	p = 0,906 I ² = 0%
PegIFNα2b				
PR48	8	16	n/d	n/d

Wykres 7.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT5–6 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)



8.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

8.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla pacjentów zakażonych GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dla zarejestrowanego schematu zawierającego SBV (SR12), jedno badanie RCT oceniające reterapię z wykorzystaniem PegIFNα w skojarzeniu z RBV oraz jedną pracę dotyczącą efektów terapeutycznych uzyskiwanych w grupie nie otrzymującej terapii przeciwwirusowej (PLC).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych GT2 HCV stwierdzono wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanego schematu SBV (SR12), który pozwolił na uzyskanie SVR u 88% pacjentów, podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych ponownie z wykorzystaniem terapii standardowej według schematu PegIFNα+RBV wynosił 63%. W grupie kontrolnej badania POSITRON, gdzie nie stosowano leczenia przeciwwirusowego, żadna z osób nie uzyskała SVR (Tabela 59, Tabela 60, Wykres 8).

Tabela 59.

Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR
Badania dla SBV				
FUSION	SR12	TE; marskość wątroby u 28% pacjentów	36	31 (86)
VALENCE	SR12	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	41	37 (90)
Badania dla PegIFNα				
Scotto 2008	PR48	TE; marskość wątroby u 18% pacjentów ^a	11	7 (64)
Badania dla PLC				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów ^a	34	0 (0)

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

a) Dotyczy zarówno populacji z GT2 HCV, jak i z GT3 HCV.

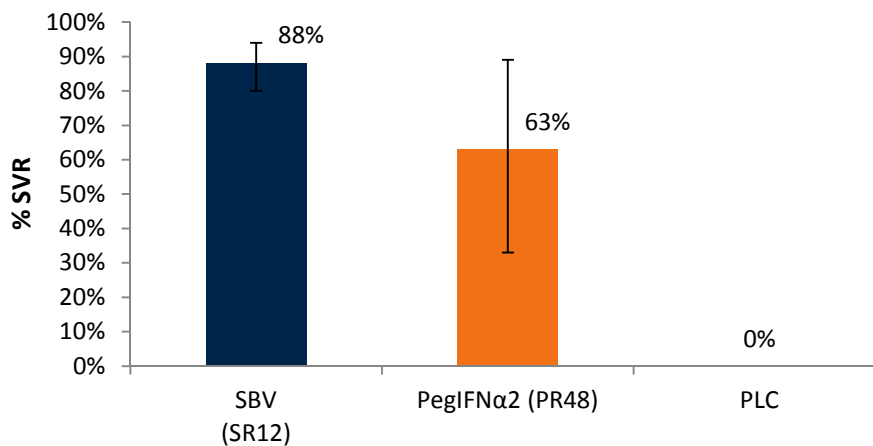
Tabela 60.

Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV				
SR12	68	77	0,88 [0,80; 0,94]	$p = 0,582$ $I^2 = 0\%$
PegIFNα2				
PR48	7	11	0,63 [0,33; 0,89]	$p = 0,356$ $I^2 = 0\%$
PLC				
PLC	0	34	n/d	n/d

Wykres 8.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów zarażonych GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)



8.2.2. Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla pacjentów zakażonych GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SBV (SPR12 oraz SR24), jedno badanie RCT oceniające reterapię z wykorzystaniem PegIFN α w skojarzeniu z RBV oraz jedną pracę dotyczącą efektów terapeutycznych uzyskiwanych w grupie nie otrzymującej terapii przeciwwirusowej (PLC).

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SBV, które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 80% pacjentów, podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych ponownie z wykorzystaniem terapii standardowej według schematu PegIFN α +RBV wynosił jedynie 25%. Jednocześnie wyniki badania POSITRON

wskazują, że w grupie niestosującej leczenia przeciwwirusowego, u żadnego z pacjentów nie dochodzi do uzyskania SVR (Tabela 61, Tabela 62, Wykres 9).

Tabela 61.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR
Badania dla SBV				
LONESTAR-2	SPR12	TE; marskość u 55% pacjentów ^a	24	21 (83)
VALENCE	SR24	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	145	114 (79)
Badania dla PegIFNα2				
Scotto 2008	PR48	TE; marskość wątroby u 18% pacjentów ^b	17	4 (24)
Badania dla PLC				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów ^c	37	0%

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

a) Dotyczy całej populacji uczestniczącej w badaniu (włączając 49% pacjentów z GT2 HCV);

b) Dotyczy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu;

c) Dotyczy zarówno populacji z GT2 HCV, jak i z GT3 HCV.

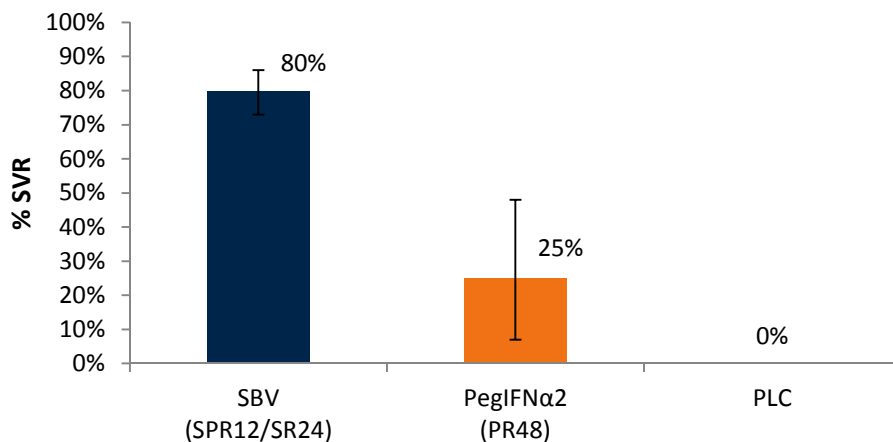
Tabela 62.

Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV				
SPR12/SR24	135	169	0,80 [0,73; 0,86]	$p = 0,358$ $I^2 = 0\%$
PegIFNα2				
PR48	4	17	0,25 [0,07; 0,48]	$p = 0,894$ $I^2 = 0\%$
PLC				
PLC	0	37	n/d	n/d

Wykres 9.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)



8.2.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dotyczące zarejestrowanego schematu zawierającego SBV (SR24) oraz jedno badanie dotyczące efektów terapeutycznych uzyskiwanych w grupie pacjentów ponownie leczonych z wykorzystaniem PegIFNα w skojarzeniu z RBV. Nie odnaleziono natomiast badań dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących SVR w przypadku braku leczenia przeciwwirusowego, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w tak zdefiniowanej populacji. Przyjęto jednak, iż odsetek ten będzie równy 0%, gdyż nie ma podstaw, aby sądzić by pacjenci zarażeni GT4 HCV reagowali inaczej na brak leczenia przeciwwirusowego niż pacjenci zarażeni GT2/3 HCV uczestniczący w badaniu POSITRON.

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanego schematu SBV, który pozwolił na osiągnięcie SVR średnio u 87% pacjentów, podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych ponownie z wykorzystaniem terapii standardowej według schematu PegIFNα+RBV wynosił jedynie 10%. Jednocześnie wyniki badania POSITRON wskazują, że w grupie niestosującej leczenia przeciwwirusowego, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono SVR (Tabela 63, Tabela 64, Wykres 10)

Tabela 63.

Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR, n (%)
Badania dla SBV				
Esmat 2014	SR24	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	27	24 (89)
Ruane 2014	SR24	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	15	13 (87)

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR, n (%)
Badania dla PegIFNα2				
Scotto 2008	PR48	TE; marskość wątroby u 18% pacjentów ^a	23	2 (9)
Badania dla PLC (populacja pacjentów zakażonych GT2/3 HCV)				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów	71	0%

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska
a) Dotyczy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu.

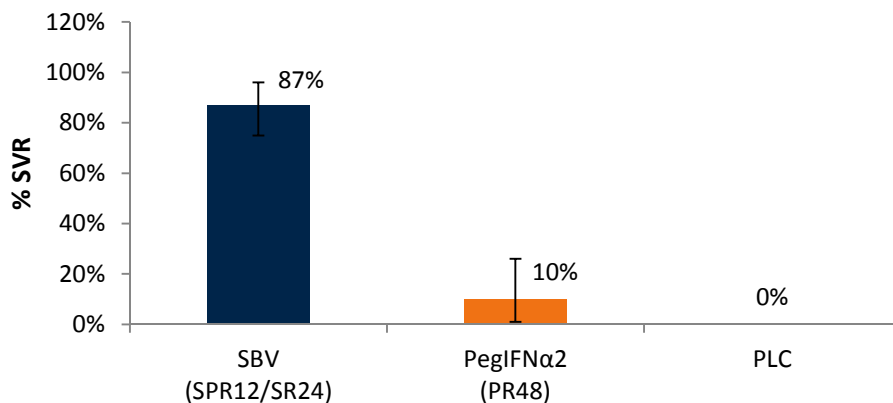
Tabela 64.

Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
SBV (schematy bez PegIFN)				
SR24	37	42	0,87 [0,75; 0,96]	$p = 0,781$ $I^2 = 0\%$
PegIFNα2				
PR48	2	23	0,10 [0,01; 0,26]	$p = 0,943$ $I^2 = 0\%$
PLC				
PLC	0	37	n/d	n/d

Wykres 10.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)



8.3. Podsumowanie

Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

1. W subpopulacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego pomiędzy ocenianą interwencją (schemat **SR12** zgodny z ChPL), a terapią standardową (PR24). Wyniki porównania wskazują na:

- **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej wśród pacjentów leczonych schematem SR12 w porównaniu ze standardową terapią dwulekową (RB = 1,25 [1,09; 1,43])** (Tabela 65).
2. Skuteczność SBV w zarejestrowanym schemacie terapeutycznym (**SR12**) w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu, oceniono poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego.
- **Wśród pacjentów leczonych SBV uśredniony odsetek osiągających SVR12 wynosił 88%, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 63%.** Wśród pacjentów nie poddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (Tabela 65).
3. W grupie pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu INF (zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) poddanych leczeniu z wykorzystaniem SBV (schemat **SR12** zgodny z ChPL) odnotowano:
- **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]),**
 - **wysoki wskaźnik SVR (93%) po 12 tyg. od zakończenia terapii** (Tabela 65).

Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SBV podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (**SR24**):
- **charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych pozwalając na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR24) oszacowano na 64%** (Tabela 65).
2. W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SBV podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (**SPR12** oraz **SR24**):
- **pozwała na osiągnięcie SVR12 u 80% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 25%.** Wśród pacjentów nie poddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (Tabela 65).

Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SBV podawany w skojarzeniu z:

- PegIFN i RBV (schemat **SPR12** zgodny z ChPL) **pozwała na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów**,
 - RBV (schemat **SR24** zgodny z ChPL) **pozwała na osiągnięcie SVR12 u 95% pacjentów**, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 53% (Tabela 65).
2. W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SBV podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (**SR24**):
- **pozwała na osiągnięcie SVR12 u 87% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 10%**. Wśród pacjentów nie poddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (wynik dla populacji zakażonej GT2–3, przy czym przyjęto założenie, iż nie ma przesłanek, iż odpowiedź na brak leczenia przeciwwirusowego może różnić się w zależności od genotypu wirusa wywołującego chorobę) (Tabela 65).

Populacja pacjentów z genotypem 5–6 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SBV podawany w skojarzeniu z:
- PegIFN i RBV (schemat **SPR12** zgodny z ChPL) **pozwała na osiągnięcie SVR12 u 98% pacjentów**, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 50% (Tabela 65).

Nie odnaleziono badań umożliwiających analizę porównawczą w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Tabela 65.
Podsumowanie dostępności dowodów naukowych dla populacji docelowej

Populacja	Rekomendowane schematy (wg ChPL)	Aktualna terapia standardowa	Źródło danych		% pacjentów uzyskujących SVR12	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie	Schematy z SBV	Terapia standardowa
Pacjenci zakażeni GT2 HCV						
Nieleczeni	SR12-24	PR24	✓	✗	97%	78%
Po niepowodzeniu INF	SR12-24	PR48	✗	✓	88% [80%; 94%] ^a	63%
		Brak leczenia przeciwwirusowego	✗	✓		0%
Z p/wskazaniami do INF	SR12-24	Brak leczenia przeciwwirusowego	✓	✗	93%	0%
Pacjenci zakażeni GT3 HCV						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24	PR24 / Brak leczenia przeciwwirusowego ^b	✗	✓	92% [87%; 96%] ^a	PR24: 64% [59%; 70%] ^a Brak leczenia: 0%
Po niepowodzeniu INF	SPR12-24 SR24	PR48	✗	✓	80% [73%; 86%] ^a	25%
		Brak leczenia przeciwwirusowego	✗	✓		0%
Pacjenci zakażeni GT4 HCV						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24 ^b	PR48 /Brak leczenia przeciwwirusowego ^b	✗	✓	SPR12-24: 92% [82%; 99%] ^a SR24: 95% [85%; 100%] ^a	PR48: 53% [41%; 64%] ^a
Po niepowodzeniu INF	SPR12-24 SR24 ^b	PR48	✗	✓	87% [75%; 96%]	10%
		Brak leczenia przeciwwirusowego	✗	✓		0% ^c
Pacjenci zakażeni GT5-6 HCV						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24 ^b	PR48 / Brak leczenia przeciwwirusowego ^b	✗	✓	98% [78%; 100%]	PR48: 50%
Po niepowodzeniu INF	SPR12-24 SR24 ^b	Brak leczenia przeciwwirusowego	✗	✗	Brak danych	0% ^c

a) Dane uśrednione [95%CI];

b) Dotyczy pacjentów z p/wskazaniami do terapii IFN,

- c) Przyjęto, że skuteczność leczenia objawowego będzie podobna jak w badaniu POSITRON, gdyż nie ma podstaw, aby sądzić by pacjenci zarażeni GT4–6 HCV reagowali inaczej na brak leczenia przeciwwirusowego niż pacjenci zarażeni GT2/3 HCV z badania POSITRON.

9. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA SOFOSBUWIRU

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki 14 badań, w których SBV w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFN α porównano z dwulekową terapią standardową, placebo lub różnymi schematami podawania SBV. Do analizy włączono wszystkie badania dla SBV spełniające kryteria włączenia oraz wszystkie ich ramiona, niezależnie od analizowanych w nim genotypów wirusa HCV, gdyż nie odnaleziono danych, aby ryzyko działań niepożądanych uzależnione było od genotypu wirusa, którym zarażony jest pacjent.

W większości prac włączonych do niniejszej analizy raportowano zdarzenia, które występowały w badaniach z minimalną założoną częstością, przy czym przyjęte progi różniły się pomiędzy badaniami. W celu ujednoczenia raportowania danych w niniejszej analizie, ocenie poddano działania niepożądane ogółem, które wystąpiły u $\geq 15\%$ pacjentów, w co najmniej jednym z ramion. W odniesieniu do zdarzeń o wyższej istotności klinicznej, tj. działań niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przerwania terapii, przedstawiono wszystkie dostępne dane bez stosowania zawężeń. W niniejszej analizie poddano również ocenie nieprawidłowości oznaczeń laboratoryjnych (hematologicznych i pracy wątroby) o poważnym nasileniu (stopień 3. i 4.).

9.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuviru z dwulekową terapią standardową

Profil bezpieczeństwa SBV w porównaniu z dwulekową terapią standardową opartą na PegIFN α i RBV oceniano w dwóch badaniach (PROTON i FISSION), w których populację badaną stanowili wyłącznie pacjenci niepoddani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. W pierwszej z prac (PROTON) pacjentów z GT1 HCV leczono SBV w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV przez okres 12 tyg., po której następowała kontynuacja standardowej terapii dwulekowej przez 12–36 tyg. (SPR12+PR12/36). Z kolei w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali terapię standardową z wykorzystaniem PegIFN α i RBV przez 48 tygodni (PR48). W drugiej z prac (FISSION) rekrutowano chorych z GT2 lub GT3, których leczono SBV w schemacie dwulekowym bez PegIFN α przez 12 tyg. (SR12) lub z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej przez 24 tygodnie (PR24).

9.1.1. SBV w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV

SBV stosowany w terapii trójlekowej charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa z dwulekową terapią standardową opartą na PegIFN α i RBV. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych działań niepożądanych (Tabela 66, Tabela 99). W obu ramionach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,99 [0,92; 1,06]) oraz ciężkich działań niepożądanych było porównywalne (RR = 1,66 [0,18;

15,16]). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do laboratoryjnych nieprawidłowości hematologicznych i pracy wątroby (Tabela 66). Oznacza to, że dodanie SBV do terapii złożonej z PegIFN α oraz RBV nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z samą terapią standardową.

Tabela 66.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SPR12+PR12/36 vs PR48 (badanie PROTON, GT1 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR48			
AE ogółem					
AE ogółem	46/47 (98)	26/26 (100)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,02 [-0,09; 0,05]	Ś
Anemia	8/47 (17)	7/26 (27)	0,63 [0,26; 1,55]	-0,10 [-0,30; 0,10]	Ś
Bezsenność	15/47 (32)	9/26 (31)	0,92 [0,47; 1,81]	-0,03 [-0,25; 0,20]	Ś
Biegunka	11/47 (23)	2/26 (8)	3,04 [0,73; 12,69]	0,16 [-0,00; 0,32]	Ś
Ból głowy	20/47 (43)	15/26 (58)	0,74 [0,46; 1,18]	-0,15 [-0,39; 0,09]	Ś
Ból mięśni	11/47 (23)	6/26 (23)	1,01 [0,42; 2,43]	0,00 [-0,20; 0,21]	Ś
Ból pleców	2/47 (4)	5/26 (19)	0,22 [0,05; 1,06]	-0,15 [-0,31; 0,01]	Ś
Ból stawów	5/47 (11)	5/26 (19)	0,55 [0,18; 1,74]	-0,09 [-0,26; 0,09]	Ś
Dolegliwości bólowe	12/47 (26)	8/26 (31)	0,83 [0,39; 1,77]	-0,05 [-0,27; 0,16]	Ś
Drażliwość	7/47 (15)	5/25 (19)	0,74 [0,26; 2,11]	-0,05 [-0,24; 0,14]	Ś
Dreszcze	19/47 (40)	10/26 (38)	1,05 [0,58; 1,91]	0,02 [-0,21; 0,25]	Ś
Duszności	5/47 (11)	4/26 (15)	0,69 [0,20; 2,35]	-0,05 [-0,21; 0,12]	Ś
Gorączka	10/47 (21)	2/26 (8)	2,77 [0,65; 11,68]	0,14 [-0,02; 0,29]	Ś
Neutropenia	14/47 (30)	5/26 (19)	1,55 [0,63; 3,82]	0,11 [-0,09; 0,31]	Ś
Nudności	21/47 (45)	9/26 (35)	1,29 [0,70; 2,39]	0,10 [-0,13; 0,33]	Ś
Spadek apetytu	6/47 (13)	4/26 (15)	0,83 [0,26; 2,68]	-0,03 [-0,19; 0,14]	Ś
Wysypka	15/47 (32)	4/26 (15)	2,07 [0,77; 5,60]	0,17 [-0,03; 0,36]	Ś
Zmęczenie	32/47 (68)	16/26 (62)	1,11 [0,77; 1,59]	0,07 [-0,16; 0,30]	Ś
SAE					
Ogółem	3/47 (6)	1/26 (4)	1,66 [0,18; 15,16]	0,03 [-0,08; 0,13]	Ś
AEs prowadzące do przerwania terapii					
Ogółem	3/47 (6)	3/26 (12)	0,55 [0,12; 2,55]	-0,05 [-0,19; 0,09]	Ś
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych					
Niedokrwistość stopnia 3.	8/47 (17)	4/26 (15)	1,11 [0,37; 3,33]	0,02 [-0,16; 0,19]	Ś
Leukopenia stopnia 3.	4/47 (9)	1/26 (4)	2,21 [0,26; 18,78]	0,05 [-0,06; 0,16]	Ś
Limfopenia stopnia 3.	2/47 (4)	1/26 (4)	1,11 [0,11; 11,63]	0,00 [-0,09; 0,10]	Ś
Limfopenia stopnia 4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Neutropenia stopnia 3.	15/47 (32)	5/26 (19)	1,66 [0,68; 4,05]	0,13 [-0,07; 0,33]	Ś
Neutropenia stopnia 4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR48			
Wzrost AST stopnia 3.	1/47 (2)	0/26 (0)	1,69 [0,07; 40,00]	0,02 [-0,05; 0,09]	N
Wzrost AST stopnia 4.	1/47 (2)	0/26 (0)	1,69 [0,07; 40,00]	0,02 [-0,05; 0,09]	N
ALT stopnia 3/4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Małopłytkowość stopnia 3/4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d

N – niska jakość dowodów wg Rade; Ś – średnia jakość dowodów wg GRADE.

9.1.2. SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Na podstawie wyników badania FISSION stwierdzono, że schemat złożony z SBV i RBV (SR12) stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia standardowa (PR24), gdyż związany jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 0,90 [0,85; 0,95]), w tym m.in. bezsenności, bólów głowy, gorączki, nudności i zmęczenia w trakcie trwania leczenia. Ponadto, istotnie statystycznie mniej chorych leczonych SBV przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia AEs w porównaniu z dwulekową terapią standardową (RR = 0,10 [0,03; 0,32]) (Tabela 67). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem (RR = 2,21 [0,58; 8,47]) (Tabela 67). Nieprawidłowości laboratoryjne dotyczące oznaczeń hematologicznych oraz hepatologicznych znamienne statystycznie rzadziej odnotowywano w przypadku pacjentów nieprzyjmujących PegIFN (Tabela 67).

Tabela 67.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PR24 (badanie FISSION, GT2/3 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
	SR12	PR24			
AEs					
Ogółem	220/256 (86)	233/243 (96)	0,90 [0,85; 0,95]	11 [7; 20]	W
Bezsennaść	31/256 (12)	71/243 (29)	0,41 [0,28; 0,61]	6 [5; 10]	W
Biegunka	23/256 (9)	42/243 (17)	0,52 [0,32; 0,84]	13 [8; 42]	W
Ból głowy	64/256 (25)	108/243 (44)	0,56 [0,44; 0,73]	6 [4; 9]	W
Ból mięśni	21/256 (8)	40/243 (16)	0,50 [0,30; 0,82]	13 [8; 40]	W
Drażliwość	25/256 (10)	40/243 (16)	0,59 [0,37; 0,95]	15 [8; 128]	W
Dreszcze	7/256 (3)	44/243 (18)	0,15 [0,07; 0,33]	7 [5; 10]	W
Gorączka	6/256 (3)	33/243 (14)	0,17 [0,07; 0,40]	9 [7; 16]	W
Nudności	46/256 (18)	70/243 (29)	0,62 [0,45; 0,87]	10 [6; 29]	W
Objawy grypopodobne	7/256 (3)	44/243 (18)	0,15 [0,07; 0,33]	7 [5; 10]	W
Spadek apetytu	17/256 (7)	44/243 (18)	0,37 [0,22; 0,62]	9 [6; 18]	W

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
	SR12	PR24			
Świąd	19/256 (7)	42/243 (17)	0,43 [0,26; 0,72]	11 [7; 25]	W
Wysypka	23/256 (9)	43/243 (18)	0,51 [0,32; 0,82]	12 [7; 37]	W
Zmęczenie	92/256 (36)	134/243 (55)	0,65 [0,53; 0,80]	6 [4; 10]	W
Zgon	1/256 (<1)	0/243 (0)	2,85 [0,12; 69,58]	0,00 [-0,01; 0,01]	Ś
SAE					
Ogółem	7/256 (3)	3/243 (1)	2,21 [0,58; 8,47]	0,01 [-0,01; 0,04]	Ś
AE prowadzące do przerwania terapii					
Ogółem	3/256 (1)	29/243 (12)	0,10 [0,03; 0,32]	10 [7; 16]	W
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych					
Niedokrwistość stopnia 3/4.	1/256 (<1)	4/243 (2)	0,24 [0,03; 2,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś
Limfopenia stopnia 3.	0/256 (0)	15/243 (6)	0,03 [0,00; 0,51]	17 [11; 33]	W
Limfopenia stopnia 4.	0/256 (0)	12/243 (5)	0,04 [0,00; 0,64]	21 [13; 48]	W
Neutropenia stopnia 3.	0/256 (0)	30/243 (12)	0,02 [0,00; 0,25]	9 [7; 13]	W
Neutropenia stopnia 4.	0/256 (0)	6/243 (2)	0,07 [0,00; 1,29]	41 [22; 265]	W
Małopłytkowość stopnia 3.	0/256 (0)	18/243 (7)	0,03 [0,00; 0,42]	14 [10; 25]	W
Leukopenia stopnia 3.	0/256 (0)	10/243 (4)	0,05 [0,00; 0,77]	25 [15; 67]	W
Leukopenia stopnia 4.	0/256 (0)	1/243 (<1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś
Wzrost ALT stopnia 3.	0/256 (0)	9/243 (4)	0,05 [0,003; 0,85]	27 [17; 83]	W
Wzrost AST stopnia 3.	0/256 (0)	3/243 (1)	0,14 [0,01; 2,61]	-0,01 [-0,03; 0,004]	Ś
Wzrost AST stopnia 4.	0/256 (0)	1/243 (<1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]	Ś
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 3.	3/256 (1)	0/243 (0)	6,65 [0,35; 128,00]	0,01 [-0,004; 0,03]	Ś
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 4.	2/256 (1)	1/243 (<1)	1,90 [0,17; 20,80]	0,004 [-0,01; 0,02]	Ś
Aktywność lipazy stopnia 3.	1/256 (<1)	3/243 (1)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,01 [-0,02; 0,01]	Ś
Aktywność lipazy stopnia 4.	1/256 (<1)	2/243 (1)	0,47 [0,04; 5,20]	-0,004 [-0,02; 0,01]	Ś
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	6/256 (2)	2/243 (1)	2,85 [0,58; 13,97]	0,02 [-0,01; 0,04]	Ś

W – wysoka jakość dowodów wg Rade; Ś – średnia jakość dowodów wg GRADE; N – niska jakość dowodów wg Rade.

9.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z brakiem leczenia

Profil bezpieczeństwa SBV w porównaniu PLC oceniano w dwóch badaniach (POSITRON i VALENCE), w których populację badaną stanowili wyłącznie pacjenci z GT2 lub GT3 HCV niepoddani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. W obu badaniach chorzy w ramach aktywnego leczenia otrzymywali SBV w skojarzeniu z RBV przez okres 12 tygodni (SR12). W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu, w wyniku której pacjenci przyjmujący placebo zostali wyłączeni z badania, natomiast większość chorych z GT3 otrzymywała leczenie przez 24 tyg. W efekcie zmiany protokołu mediana czasu przyjmowania PLC wynosiła 8 tygodni i była znacząco

krótsza od okresu leczenia w grupie pacjentów z GT2 (12 tyg.) oraz GT3 (24 tyg.), co w znacznym stopniu mogło zaburzać wyniki porównania pomiędzy grupami. Niniejszą analizę profilu bezpieczeństwa dla porównania SBV z PLC oparto więc wyłącznie na wynikach badania POSITRON.

9.2.1. SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Stosowanie SBV oraz RBV w porównaniu z PLC związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,15 [1,01; 1,32]), przy czym w opinii autorów badania różnice związane były głównie ze zdarzeniami łagodnymi. W przypadku zdarzeń o większym stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 68).

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SBV w porównaniu z PLC wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bezsenności (RR = 4,46 [1,42; 13,98]) czy zmęczenia (RR = 1,84 [1,18; 2,86]) podczas trwania terapii. W żadnej z grup nie raportowano przypadków śmiertelnych (Tabela 68).

Analiza wyników laboratoryjnych wskazuje, że SBV w porównaniu z PLC redukuje ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu ALT (w stopniu 3.), przy czym może zwiększać ryzyko wystąpienia niedokrwistości. Nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do pozostałych wyników laboratoryjnych (Tabela 68).

Tabela 68.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PLC (badanie POSITRON, GT2/3 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	GRADE
	SR12	PLC			
AEs					
Ogółem	185/207 (89)	55/71 (77)	1,15 [1,01; 1,32]	8 [4; 75]	W
AEs związane z leczeniem	150/207 (72)	40/71 (56)	1,29 [1,03; 1,60]	6 [3; 32]	W
Bezsennaść	39/207 (19)	3/71 (4)	4,46 [1,42; 13,98]	6 [4; 13]	W
Ból głowy	43/207 (21)	14/71 (20)	1,05 [0,61; 1,81]	0,01 [-0,10; 0,12]	Ś
Nudności	46/207 (22)	13/71 (18)	1,21 [0,70; 2,11]	0,04 [-0,07; 0,15]	Ś
Zmęczenie	91/207 (44)	17/71 (24)	1,84 [1,18; 2,86]	5 [3; 12]	W
Zgon	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
SAE					
Ogółem	11/207 (5)	2/71 (3)	1,89 [0,43; 8,31]	0,02 [-0,02; 0,07]	Ś
Związane z leczeniem	1/207 (<1)	0/71 (0)	1,04 [0,04; 25,21]	0,00 [-0,02; 0,03]	N
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii					
Ogółem	5/207 (2)	3/71 (4)	0,57 [0,14; 2,33]	-0,02 [-0,07; 0,03]	Ś
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych					
Niedokrwistość stopień 3.	20/207 (10)	0/71 (0)	14,19 [0,87; 231,66]	10 [7; 19]	Ś
Niedokrwistość stopień 4.	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	GRADE
	SR12	PLC			
Limfopenia stopień 3.	1/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
Neutropenia stopień 3.	0/207 (0)	1/71 (1)	0,12 [0,00; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,02]	N
Małopłytkowość stopień 3.	0/207 (0)	2/71 (3)	0,07 [0,00; 1,43]	-0,03 [-0,07; 0,01]	Ś
Leukopenia stopień 3.	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
Wzrost ALT stopnia 3.	1/207 (<1)	6/71 (8)	0,06 [0,01; 0,47]	NNT = 13 [7; 70]	W

W – wysoka jakość dowodów wg Rade; Ś – średnia jakość dowodów wg GRADE; N – niska jakość dowodów wg Rade.

9.3. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem SBV

Analizę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób leczonych SBV przeprowadzono w oparciu o wszystkie dostępne dane raportowane we włączonych badaniach zarówno porównawczych, jak również jednoramiennych. Analizę przeprowadzono odrębnie dla terapii SBV w schematach leczenia dwu- i trójlekowego. Uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dowolnym badaniu u co najmniej 15% pacjentów w jednym z ramion. Łącznie w analizie dla schematów dwulekowych wykorzystano wyniki z 22 ramion ocenianych w ramach 10 badań włączonych do analizy, natomiast dane dotyczące SBV w terapii trójlekowej pochodziły z 10 ramion opisanych w 5 badaniach. Ogółem bezpieczeństwo terapii dwulekowej oceniono na próbie 1478 pacjentów, natomiast terapii trójlekowej w populacji liczącej 808 chorych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych według schematów trójlekowych wynosiło 97% i było wyższe niż dla terapii dwulekowej (86%). U pacjentów leczonych w schematach z PegIFN α częściej dochodziło do wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią niż w przypadku osób leczonych wyłącznie SBV w skojarzeniu z RBV (93% vs 74%). Z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było porównywalne dla obu schematów leczenia (Tabela 69).

Pacjenci leczeni według schematów trójlekowych w porównaniu z chorymi stosującymi terapię dwulekową częściej zgłaszali zaburzenia w zakresie układu limfatycznego i krwi (anemia: 22% vs 9%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (spadek apetytu: 17% vs 6%), zaburzenia psychiatryczne (bezsenna: 25% vs 18%; depresja: 11% vs 6%), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy: 37% vs 27%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności: 34% vs 20%), choroby skóry (wysypka: 20% vs 9%), czy zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (ból mięśni i stawów: 15% vs 8%) (Tabela 69).

Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia SBV przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (Rozdz. 20.5).

Tabela 69.
Wyniki analiza bezpieczeństwa SBV w schematach dwu- i trójlewkowych

Punkt końcowy	SPR					SR				
	SPR12		SPR>12		Ogółem (%)	SR12		SR>12		Ogółem
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
AE ogółem	5	506/528 (96)	1	274/280 (98)	97%	7	697/786 (89)	5	438/529 (83)	86%
AE związane z leczeniem	1	304/327 (93)	-	-	93%	2	225/310 (73)	1	75/98 (77)	74%
AE prowadzące do przerwania terapii	5	15/528 (3)	1	25/280 (9)	5%	8	11/838 (1)	6	2/640 (<1)	1%
SAE ogółem	5	13/528 (2)	1	10/280 (4)	3%	7	25/786 (3)	6	21/589 (4)	3%
SAE związane z leczeniem	1	2/327 (1)	-	-	1%	3	1/335 (<1)	2	0/123	<1%
Zgon	4	0/456	1	0/280	0%	5	1/730 (<1)	3	0/408	<1%
Zaburzenia układu limfatycznego i krwi										
Anemia	5	109/528 (21)	1	65/280 (23)	22%	6	73/761 (10)	4	40/437 (9)	9%
Neutropenia	5	101/528 (19)	1	47/280 (17)	18%	2	0/336	-	-	0%
Zaburzenia kardiologiczne										
Palpitacje	1	1/30 (3)	-	-	3%	4	7/421 (2)	2	6/127 (5)	2%
Zaburzenia okulistyczne										
Suchość oczu	1	2/30 (7)	-	-	7%	2	13/183 (7)	1	6/98 (6)	7%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe										
Biegunka	5	71/528 (13)	1	43/280 (15)	14%	7	77/786 (10)	4	43/402 (11)	10%
Rozdęcie brzucha	1	0/30	-	-	0%	4	8/421 (2)	2	6/127 (5)	3%
Wymioty	4	57/481 (12)	1	35/280 (13)	12%	5	38/677 (6)	3	11/187 (6)	6%
Nudności	5	178/528 (34)	1	94/280 (34)	34%	7	169/786 (22)	5	76/462 (16)	20%

Punkt końcowy	SPR					SR				Ogółem
	SPR12		SPR>12		Ogółem (%)	SR12		SR>12		
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Astenia	3	9/154 (6)	1	11/280 (4)	5%	4	29/474 (6)	3	68/475 (14)	10%
Ból	4	60/481 (12)	1	38/280 (14)	13%	5	22/677 (3)	2	11/127 (9)	4%
Gorączka	4	94/481 (20)	1	41/280 (15)	18%	6	29/761 (4)	3	17/377 (5)	4%
Drażliwość	4	64/481 (13)	1	29/280 (10)	12%	6	77/761 (10)	3	47/377 (12)	11%
Dreszcze	4	99/481 (21)	1	54/280 (19)	20%	5	16/646 (2)	1	0/98	2%
Objawy grypopodobne	4	81/456 (18)	1	24/280 (9)	14%	4	16/627 (3)	1	16/250 (6)	4%
Uczucie zimna	1	3/30 (10)	-	-	10%	-	-	-	-	-
Skaleczenie	1	2/30 (7)	-	-	7%	3	1/390 (<1)	1	3/98 (3)	1%
Zmęczenie	5	284/528 (54)	1	149/280 (53)	54%	7	299/786 (38)	6	162/589 (28)	34%
Infekcje i zarażenia										
Infekcja dróg moczowych	1	2/30 (7)	-	-	7%	3	4/318 (1)	1	2/29 (7)	2%
Infekcja górnych dróg oddechowych	4	11/201 (5)	1	15/280 (5)	5%	3	24/390 (6)	1	5/98 (5)	6%
Nieprawidłowości laboratoryjne										
Spadek hemoglobiny	1	0/30	-	-	0%	3	7/390 (2)	1	2/98 (2)	2%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Spadek apetytu	5	83/528 (16)	1	51/280 (18)	17%	6	46/761 (6)	4	24/437 (5)	6%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe										
Ból mięśni	5	80/528 (15)	1	40/280 (14)	15%	6	51/761 (6)	3	38/377 (10)	7%
Ból kończyn	2	8/124 (6)	1	14/280 (5)	5%	5	9/504 (2)	3	20/377 (5)	3%
Szttywność stawów	1	2/30 (7)	-	-	7%	2	2/183 (1)	1	2/98 (2)	1%

Punkt końcowy	SPR					SR				
	SPR12		SPR>12		Ogółem (%)	SR12		SR>12		Ogółem
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
Skurcze mięśni	3	6/154 (4)	1	17/280 (6)	5%	3	19/390 (5)	1	8/98 (8)	6%
Ból pleców	4	31/481 (6)	1	23/280 (8)	7%	6	34/761 (4)	3	25/377 (7)	5%
Ból stawów	4	80/481 (17)	1	37/280 (13)	15%	6	51/761 (7)	3	30/377 (8)	7%
Zaburzenia układu nerwowego										
Apatia	1	3/30 (10)	-	-	10%	1	10/80 (13)	-	-	13%
Ból głowy	5	194/528 (37)	1	103/280 (37)	37%	7	208/786 (26)	6	161/589 (27)	27%
Zaburzenia smaku	3	11/154 (7)	1	13/280 (5)	6%	2	5/287 (2)	-	-	2%
Nieukładowe zawroty głowy	5	72/528 (14)	1	40/280 (14)	14%	6	69/761 (9)	4	36/437 (8)	9%
Zaburzenia psychiatryczne										
Bezsenna	5	134/528 (25)	1	64/280 (23)	25%	6	134/761 (18)	5	94/529 (18)	18%
Depresja	4	46/481 (10)	1	36/280 (13)	11%	5	43/677 (6)	2	8/127 (6)	6%
Obniżenie nastroju	1	4/30 (13)	-	-	13%	3	4/267 (1)	2	13/348 (4)	3%
Niepokój	4	41/481 (9)	1	39/280 (14)	11%	6	40/761 (5)	3	23/377 (6)	6%
Choroby układu oddechowego										
Kaszel	5	54/528 (10)	1	33/280 (12)	11%	6	57/761 (7)	3	53/377 (14)	10%
Ból gardła	4	25/481 (5)	1	11/280 (4)	5%	4	29/574 (5)	1	8/29 (28)	6%
Duszności	4	60/481 (34)	1	39/280 (14)	13%	6	64/761 (8)	4	44/437 (10)	9%
Choroby skóry i tkanek powierzchniowych										
Suchość skóry	3	16/154 (10)	1	13/280 (5)	7%	6	43/761 (6)	3	38/377 (10)	7%
Nadmierna potliwość	3	8/154 (5)	1	16/280 (6)	6%	2	5/310 (2)	1	2/98 (2)	2%
Łysienie	4	31/451 (7)	1	25/280 (9)	8%	5	20/646 (3)	2	7/225 (3)	3%

Punkt końcowy	SPR					SR				
	SPR12		SPR>12		Ogółem (%)	SR12		SR>12		Ogółem
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
Świąd	5	78/528 (15)	1	34/280 (12)	14%	7	91/786 (12)	4	84/402 (21)	15%
Wysypka	5	100/528 (19)	1	65/280 (23)	20%	6	63/761 (8)	5	50/462 (11)	9%
Zaburzenia naczyniowe										
Uderzenia gorąca	2	7/102 (7)	-	-	7%	3	5/390 (1)	1	3/98 (3)	2%

9.4. Podsumowanie

1. Terapia trójlekowa z wykorzystaniem SBV w skojarzeniu z PegIFN α i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN α +RBV) charakteryzuje się:
 - a. **podobnym profilem bezpieczeństwa** w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz wyników testów laboratoryjnych, a zatem dodanie SBV do terapii zawierającej PegIFN α i RBV nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych.
2. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SBV i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN α +RBV) charakteryzuje się:
 - a. **korzystniejszym profilem bezpieczeństwa** w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń odnoszących się do zaburzeń psychiatrycznych, stanów ogólnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, czy chorób skóry.
 - b. **niższym ryzykiem** zdarzeń prowadzących do przedwczesnego zaprzestania terapii,
 - c. **niższym ryzykiem wystąpienia** nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania układu krwiotwórczego.
3. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SBV i RBV w porównaniu z placebo:
 - a. prowadziła do niewielkiego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, przy czym nie zwiększa ryzyka zdarzeń o ciężkim nasileniu,
 - b. zwiększała ryzyko wystąpienia stanów ogólnych (zmęczenie), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych (bezsennaść),
 - c. zmniejszała ryzyko znacznego wzrostu ALT, przy zwiększonym ryzyku niedokrwistości.
4. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SBV i RBV w porównaniu z terapią trójlekową, gdzie SBV i RBV podawane są w skojarzeniu z PegIFN α charakteryzuje się:
 - a. **korzystniejszym profilem bezpieczeństwa** w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń układu krwiotwórczego, zaburzeń o charakterze ogólnym, zaburzeń psychiatrycznych a także żołądkowo-jelitowych oraz mięśniowo-szkieletowych.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Sofosbuwir (Sovaldi®)

Od czasu rejestracji leku, agencje EMA, URPL oraz MHRA nie opublikowały żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sofosbuwiru, jednak ze względu iż preparat zawiera nową substancję czynną, lek ten znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

W listopadzie 2014 roku FDA – MedWatch raportował natomiast o wprowadzeniu zmiany w ulotce dla pacjenta, w której to nie zaleca się stosowania SBV w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFN α u kobiet w ciąży. Podkreślono, iż stosowanie preparatu w terapii skojarzonej u kobiet w wieku reprodukcyjnym wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz 6 mies. po zakończeniu terapii. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych. [199]

Zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA Sovaldi nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 roku życia. [79]

Produktu Sovaldi nie należy podawać w monoterapii, a także w skojarzeniu z telaprewirem lub boceprewirem ze względu na brak istniejących dowodów dotyczących interakcji między preparatami. Ponadto, produktu Sovaldi® nie można podawać równocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami p-glikoproteiny w jelitach, tj. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, ziołem dziurawca, które znacząco zmniejszają stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia efektywności terapeutycznej leku. [79]

10.2. Rybawiryna (Copegus, Copegus- β , Rebetol)

W bazie EMA, URPL oraz MHRA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania rybawiryny.

FDA – MedWatch opublikowało jeden alert dotyczący bezpieczeństwa w trakcie trójlekowej terapii rybawiryną, PegIFN α oraz telaprewirem. W 2012 roku podano do publicznej wiadomości, iż połączenie takie może powodować wystąpienie ciężkich reakcji skórnych (zespół toksycznej nekrolizy naskórka, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi, zespół Stevensa i Johnsona) mogących zakończyć się zgonem. FDA zaleca natychmiastowe przerwanie terapii trójlekowej u pacjentów, u których rozwinęły się ciężkie powikłania skórne. [200] W bazie MedWatch odnaleziono ponadto 8 zawiadomień dotyczących uzupełnienia przez FDA ulotki produktu leczniczego o dodatkowe działania niepożądane, interakcje z innymi lekami oraz użycie w specyficznych grupach pacjentów.

Zgodnie z opublikowanymi przez FDA zmianami jednoczesne podawanie RBV z PegIFN α może wywołać dodatkowe działania niepożądane, takie jak: surowicze odwarstwienie siatkówki [201], problemy z narządami ciała [202], anemię hemolityczną prowadzącą do nasilenia chorób serca i w rezultacie zawału mięśnia sercowego [203], śmiertelne lub zagrażające życiu choroby neuropsychiatryczne, autoimmunologiczne, niedokrwienne oraz zakaźne [203], aplazję czysto czerwonekrwinkową [204], odwodnienie [205], odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, zaburzenia dentystryczne i przyzębia [206]. Zaburzenia dentystryczne i przyzębia obserwowano zarówno podczas terapii skojarzonej z RBV i PegIFN α , jak i w trakcie monoterapii każdym z nich. [206] W przypadku terapii pacjentów pediatrycznych (3–17 lat) możliwe jest zahamowanie tempa wzrostu [206].

Ponadto, odnaleziono informację o możliwych interakcjach pomiędzy terapią skojarzoną RBV/PegIFN α oraz azatiopryną lub wysoce aktywną terapią przeciwtretowirusową (HAART) (specyficzna grupa pacjentów). W przypadku stosowania produktu u pacjentów przyjmujących azatioprynę może dojść do wystąpienia pancytopenii oraz hamowania czynności szpiku kostnego. [207] Z kolei użycie terapii u pacjentów z marskością wątroby oraz z koinfekcją HIV/HCV przyjmujących równocześnie HAART może prowadzić do wystąpienia dekompensacji wątroby prowadzącej do zgonu. [208]

Zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA preparaty zawierające substancję czynną RBV nie są zalecane u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji. [63] Substancja ta, a także jej metabolity, wydalone są przez nerki, wobec czego nie powinna być stosowana u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min, w tym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i poddawanych hemodializom. [63] Opisywanego produktu nie należy również podawać u pacjentów z zaburzeniami wątroby, zdekompensowaną marskością wątroby, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi, hemoglobinopatią, zaburzeniami kardiologicznymi oraz u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy i zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy. [63] Opisywano także przypadki zwiększenia stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH). [63]

10.3. Peginterferon alfa (PegIntron, Pegasys)

Od czasu rejestracji preparatu EMA, URPL oraz MHRA nie opublikowały alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania PegIFN α .

W bazie FDA – MedWatch odnaleziono jeden alert bezpieczeństwa tożsamy z alertem dla RBV opisujący możliwość wystąpienia ciężkich reakcji skórnych u pacjentów poddanych trójlekowej terapii z PegIFN α , RBV i telaprewirem. [200] Ponadto, w bazie MedWatch odnaleziono 16 zawiadomień o wprowadzonych przez FDA zmianach w ulotce produktu leczniczego, w obrębie działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami oraz użycia w specyficznych grupach pacjentów. Odnalezione komunikaty zawierały wszystkie wyżej wymienione informacje dotyczące zmian wprowadzonych w ulotce RBV (Rozdział 10.2) oraz 5 dodatkowych komunikatów, które przedstawiono poniżej.

Zgodnie z informacjami z wyszukanych komunikatów terapia PegIFN α może prowadzić do wystąpienia zaburzeń mózgowo-naczyniowych [209, 210], immunogenności [211], zakrzepowej plamicy, kołatania serca, zaburzeń słuchu, zespołu naczyniówkowo-oponowego, aftowego zapalenia jamy ustnej, osłabienia, układowego tocznia rumieniowatego, rumienia wielopostaciowego, zakażeń bakteryjnych, rhabdomyolizy, zapalenia mięśni, drgawek, utraty pamięci, neuropatii obwodowej, parestezji, migrenowego bólu głowy, myśli samobójczych, niewydolności nerek, łuszczycy oraz nadciśnienia. [212] Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualizacji ulotki produktu leczniczego z września 2014 roku, wystąpienie któregośkolwiek z wymienionych objawów powinno być przyczyną modyfikacji dawki lub zaprzestania leczenia. Stan szczególnie narażonych pacjentów w czasie trwania terapii PegIFN α powinien być dodatkowo monitorowany. [213] W przypadku osób z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie zaleca się szczególną ostrożność stosowania terapii z uwagi na ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów choroby. [214]

W nawiązaniu do opublikowanych komunikatów FDA nie zaleca stosowania PegIFN α u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 punktów w skali Child-Pugh). [211]

U kobiet w wieku reprodukcyjnym w trakcie terapii PegIFN α zaleca się użycie skutecznych form antykoncepcji w trakcie terapii. [215] PegIFN α należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści ze stosowania przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. [62, 124]

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez EMA i FDA w charakterystykach produktów leczniczych omawianych preparatów, leczenie PegIFN α może prowadzić do zaburzeń kardiologicznych, w związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z rozpoznanymi wcześniej zaburzeniami czynności serca oraz wykonanie badania EKG przed terapią oraz w trakcie jej trwania. [62, 124] Produkty zawierające PegIFN α nie są zalecane u osób z ciężką chorobą serca w wywiadzie, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną. [62, 124] Stosowania produktów zawierających PegIFN α nie zaleca się także u pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu autoimmunologicznym, z zaburzeniami psychicznymi (dzieci i młodzież) oraz ze współistniejącym zakażeniem HIV/HCV i marskością wątroby. [62, 124] PegIFN α może powodować podwyższenie wartości wskaźników krzepnięcia, które wskazują na możliwość wystąpienia dekompensacji czynności wątroby. [62, 124]

Istnieją doniesienia o możliwości wystąpienia działań niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem PegIFN α , do których należą: zaburzenia czynności tarczycy, objawy płucne (duszność, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, nacieki w tkance płucnej), retinopatia, infekcje, posocznica, ostre reakcje skórne, hiperglicydemia oraz zespół Vogta-Koyanagi-Harady z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. [62, 124]

U pacjentów zakażonych HIV/HCV w trakcie stosowania terapii HAART istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz dekompensacji czynności wątroby (szczególnie u pacjentów z marskością wątroby). Terapia trójlekowa PegIFN α , RBV i zydowudyną w grupie pacjentów HIV/HCV dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości. [62, 124]

W chwili obecnej brak jest oceny bezpieczeństwa stosowania PegIFN α w połączeniu z RBV u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami, jednakże istnieją zgłoszenia o przypadkach odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek u pacjentów stosujących PegIFN α w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [62, 124]

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem SBV ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów zainfekowanych HCV o GT2–6.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów opracowania (Tabela 70).

Tabela 70.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Koff 2014 [216]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, abstrakty konferencyjne AASLD 2013 (15 listopad 2013)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	SBV	21 />3000	SVR, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, AEs	<p>Sofosbuvir jest dobrze tolerowaną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z przewlekłym WZW C. Podawany w skojarzeniu z RBV lub RBV i PegIFNα rzadko prowadzi do wystąpienia przełomu wirusologicznego i cechuje się bardzo szybką supresją wiremii. Nie odnotowano przypadków wystąpienia lekoopornych mutantów. Długoterminowe badania kontrolne są niezbędne, aby potwierdzić trwałość zwalczenia wirusa u pacjentów, którzy osiągają SVR12 i SVR24.</p> <p>Dwulekowa 12-tygodniowa terapia SBV w skojarzeniu z RBV powinna zostać rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z GT2 HCV, natomiast wydłużenie terapii dwulekowej do 24 tyg. powinno być zalecane w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych, zainfekowanych wirusem GT3 HCV. U pacjentów zarażonych GT1 HCV powinno stosować się terapię trójlekową z SBV w skojarzeniu z RBV i PegIFN.</p> <p>Ze względu na małą ilość dowodów nie było możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania SBV u pacjentów zarażonych GT4, GT5 oraz GT6 wirusa.</p>
Kohli 2014 [217]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Web of Science, Scopus, Embase, Agricola, Cochrane Library, Cinahl Plus, ClinicalTrials.gov, Conference Papers Index, Gideon, PsycINFO, Google Scholar, Oaister (30 maja 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-IV fazy RCT/nRCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	SBV, BOC, TVR, PegIFN, RBV, simeprewir	41/19 063	SVR, AE	<p>U pacjentów zarażonych GT2 lub GT3 HCV, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia, terapia z wykorzystaniem SBV charakteryzuje się wysoką skutecznością i jest korzystniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z leczeniem PegIFN i RBV prze 24 tyg.</p> <p>Podawanie SBV w skojarzeniu z RBV i PegIFNα u wcześniej nieleczonych pacjentów z GT1 HCV charakteryzuje się lepszą skutecznością w porównaniu do terapii PegIFNα i RBV, przy czym wydłużenie terapii z 12 do 24 tyg. nie przynosi dodatkowych efektów terapeutycznych. Terapia dwulekowa SBV+RBV przynosi umiarkowane korzyści pacjentom wcześniej nieleczonym zarażonym GT1 HCV, zaś u pacjentów po przednim leczeniu nie jest skuteczna i nie powinna być stosowana.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Liu 2014 [218]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, Web of Science (23 stycznia 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-IV fazy RCT/nRCT</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	SBV	7/bd	SVR, RVR, EVR, nawrót, AE	<p>Terapia z wykorzystaniem SBV jest dobrze tolerowaną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z przewlekłym WZW C, niezależnie od genotypu wirusa jaki wywołał infekcję.</p> <p>Terapia trójlekowa, SBV w skojarzeniu z PegIFN i RBV cechuje się najwyższą skutecznością i pozwala osiągnąć SVR24 u ponad 90% pacjentów uprzednio nieleczonych. Przedwczesne przerwanie trójlekowej terapii jest rzadkie i wiąże się głównie z AE wywołanymi przyjmowaniem PegIFN i/lub RBV. Do najczęściej obserwowanych AE należą zmęczenie (53% leczonych), ból głowy (39% leczonych), nudności (34% leczonych), dreszcze (28% leczonych), bezsenność (245 leczonych), wysypka (23% leczonych).</p> <p>Terapia dwulekowa (SBV+RBV) cechuje się niższą, aczkolwiek wciąż satysfakcjonującą skutecznością (SVR24 osiąga około 76% chorych nieleczonych oraz 51% po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), przy czym odsetek AE, w tym również o charakterze hematologicznym, ulega znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do schematów zawierających PegIFN. Do najczęściej obserwowanych AE należą zmęczenie (32% leczonych), ból głowy (26% leczonych), nudności (21% leczonych).</p>
Rose 2014 [219]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, abstrakty konferencyjne AASLD, CROI, EASL (kwiecień 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-III fazy RCT/nRCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	SBV	11/bd	SVR, AEs	<p>Dwulekowa terapia SBV w skojarzeniu z RBV jest wysoce efektywna w leczeniu pacjentów z GT2/3 HCV. U pacjentów z GT1 HCV 12-tygodniowa trójlekowa terapia SBV, RBV i PegIFNα pozwala na osiągnięcie trwałej odpowiedzi u ponad 90% leczonych.</p> <p>Leczenie SBV jest dobrze tolerowane, u pacjentów przyjmujących terapię dwulekową (SBV+RBV) nie ma potrzeby przerwania terapii ze względu na AE, z mniejszą częstością występują także bóle głowy, bezsenność, zmęczenie, nudności – charakterystyczne przy leczeniu z zastosowaniem PegIFN.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Younossi 2015 [220]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C (w tym koinfekcje)</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, PubMed (październik 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT III fazy</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	SBV, SBV+LDV, SIM	bd/bd	Jakość życia, produktywność	Schematy terapeutyczne z zastosowaniem najnowszych DAA (bez PegIFN i/lub RBV) istotnie wpływają na polepszenie jakości życia pacjentów z WZW C, jednocześnie w przeciwieństwie do schematów tradycyjnych (PegIFN + RBV) w czasie trwania terapii nie wywierają negatywnego wpływu na produktywność pacjentów (bezproduktywna obecność w pracy/absencja w pracy) oraz adherencję terapeutyczną, co w końcowym efekcie może przekładać się na sukces terapeutyczny.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Analiza kliniczna na podstawie pierwotnych dowodów naukowych

Wyniki badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność SBV stosowanego zarówno w połączeniu z terapią standardową (PegIFN α +RBV), jak i w schematach dwulekowych z RBV. W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zastosowanie SBV i RBV pozwalało uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u ponad 90% pacjentów niezależnie od genotypu wirusa, w tym u 97% pacjentów GT2 HCV, 92% pacjentów GT3 HCV oraz około 95% pacjentów GT4-6 HCV. Z kolei dodanie SBV do terapii standardowej (PegIFN α +RBV) związane było z uzyskaniem SVR12 u 92–100% chorych zakażonych GT2/3 HCV, u 82–96% zakażonych GT4 HCV oraz u wszystkich pacjentów będących nosicielami GT5/6 HCV.

Wysoka skuteczność SBV w skojarzeniu z samą RBV pozwala na całkowitą eliminację PegIFN α z leczenia WZW C, dzięki czemu stanowi pierwszą skuteczną opcję u chorych niekwalifikujących się do leczenia interferonami. Potwierdzone to zostało w ramach badania z randomizacją, w którym SVR12 uzyskało ponad 90% chorych zakażonych GT2 HCV otrzymujących SR12 oraz żaden z pacjentów przyjmujących placebo. Nie odnaleziono wprawdzie badań dotyczących skuteczności zarejestrowanych schematów SBV w populacji zakażonej pozostałymi genotypami (GT3–6 HCV) z przeciwwskazaniami do INF, wydaje się jednak, że korzyści obserwowane w tej specyficznej podgrupie będą zbliżone, jak dla ogółu pacjentów z populacji nieleczonej.

Badania przeprowadzone u pacjentów z GT2, GT3 i GT4 wskazują, iż SBV stosowany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi pozwala na uzyskanie SVR u większości chorych (80-87%), u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem interferonów nie przyniosła oczekiwanych efektów.

Analiza porównawcza

W badaniach z randomizacją wykazano, że stosowanie 12-tygodniowej terapii SBV i RBV zwiększa odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych w porównaniu z terapią standardową (PR24) u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV, a także w porównaniu z placebo u chorych nie kwalifikujących się do leczenia interferonem zakażonych GT2 HCV.

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych zakażonych GT3-6 HCV, sofosbuvir podawany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych. U chorych zakażonych GT3 HCV skumulowany wynik dotyczący odsetka osób uzyskujących SVR w grupie sofosbuviru wynosił 92%, podczas gdy skuteczność dwulekowej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) oszacowano na 64%, co odpowiada niespełna 30-procentowej różnicy pomiędzy grupami. Analogicznie, u chorych dotąd nieleczonych zakażonych GT4 HCV sofosbuvir posiadał wyższe

prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno w terapii trójlekowej (93%), jak i dwulekowej (95%) w porównaniu z terapią standardową (PR48), której skuteczność oszacowano na 53%, co odpowiada 40-procentowej różnicy pomiędzy grupami. Ograniczone dane dla pacjentów zakażonych pozostałymi dwoma niezwykle rzadkimi genotypami (tj. GT5 lub 6 HCV) wskazują również na wysoką skuteczność SBV w tej grupie chorych sięgającą 100%, przy znacznie niższej (ok. 50%) skuteczności terapii standardowej.

SBV stanowi również wysoce korzystną alternatywę terapeutyczną u osób, u których wcześniejsza terapia oparta na interferonach nie przyniosła oczekiwanych efektów. Terapia sofosbuvirem w schematach zgodnych z ChPL pozwala na uzyskanie SVR12 u 80% do 88% w zależności od genotypu, podczas gdy skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) ocenia się na 10–63% (w zależności od genotypu), zaś brak leczenia przeciwwirusowego, cechuje się całkowitym brakiem skuteczności wirusologicznej.

Bezpieczeństwo

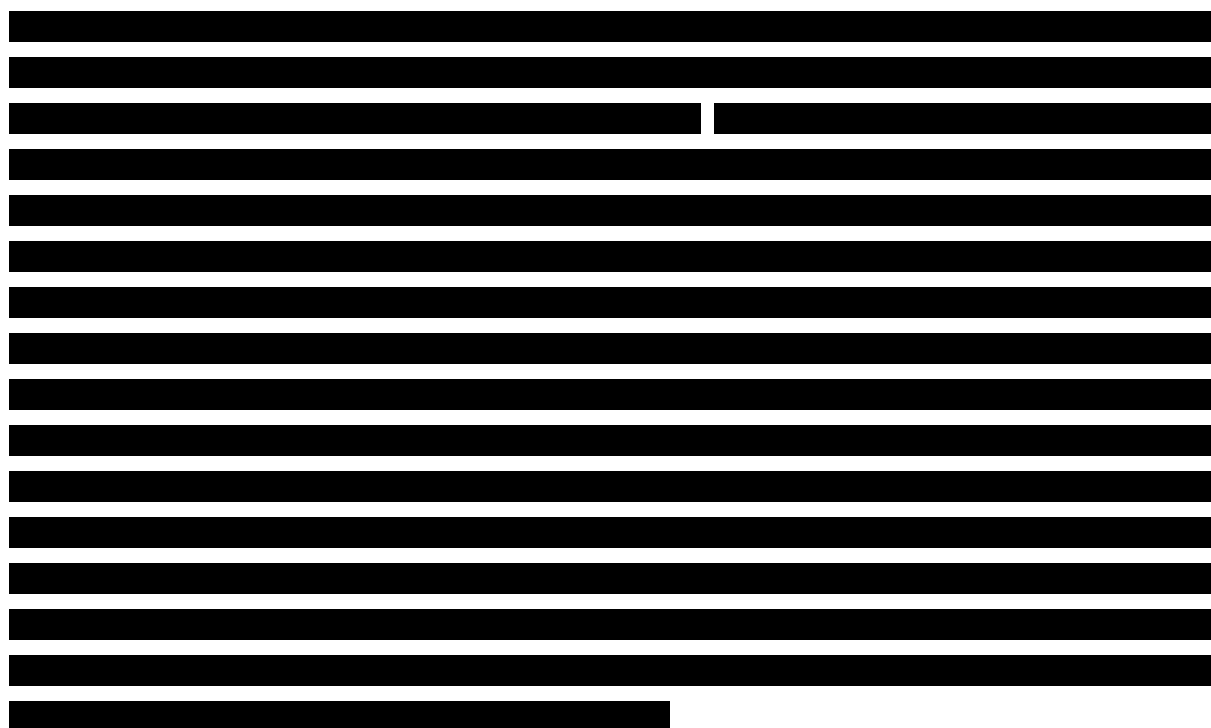
Wyniki porównań bezpośrednich wskazują, iż terapia trójlekowa z wykorzystaniem SBV cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak dwulekowa terapia standardowa (PegIFN α +RBV) w odniesieniu do większości ocenianych działań niepożądanych, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych. Oznacza to, że dodanie SBV do terapii PegIFN α +RBV nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Z kolei SBV podawany w skojarzeniu z RBV cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa niż dwulekowa terapia standardowa (PegIFN α +RBV), powodując mniej działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń odnoszących się do zaburzeń psychiatrycznych, reakcji w miejscu podania, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych oraz chorób skóry. Ponadto, terapia oparta na PegIFN α w porównaniu z SBV dodanym do RBV związana była z wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu oraz z licznymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania układu krwiotwórczego.

Z kolei SBV dodany do RBV w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko działań niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem, przy czym ryzyko zdarzeń o ciężkim przebiegu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Terapia SBV i RBV częściej niż placebo prowadziła do wystąpienia stanów ogólnych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych. Z kolei pacjenci leczeni SBV rzadziej doświadczali wzrostu ALT i małopłytkowości, natomiast częściej raportowali wystąpienie niedokrwistości.

13. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa sofosbuviru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Mając na uwadze aktualny status refundacyjny leków stosowanych w tej chorobie w Polsce, a także wyniki kliniczne dotyczące SBV, populację docelową dla ocenianej interwencji zawężono do subpopulacji osób zakażonych GT2–6 rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Jednocześnie, we wniosku refundacyjnym dla SBV nie uwzględniono subpopulacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, mając na uwadze to, iż obecnie istnieje alternatywna terapia (sofosbuvir w skojarzeniu z ledipaswirem) o udowodnionej wysokiej skuteczności, bez konieczności stosowania PegINF i RBV, która będzie przedmiotem oddzielnego wniosku.



WZW C jako jednostka chorobowa wykazuje stosunkowo duży stopień zróżnicowania wynikający przede wszystkim z obecności 6 głównych wariantów czynnika etiologicznego, różniących się genotypem, rozpowszechnieniem oraz podatnością na terapię. Do niedawna terapia wszystkich przypadków WZW C obejmowała wyłącznie leczenie skojarzone z wykorzystaniem PegIFN α i RBV, które stosowano przez 24 tyg. w przypadku genotypów o stosunkowo dużej podatności na leczenie (GT2 oraz GT3) oraz przez 48 tyg. w przypadku genotypów cechujących się wysokim poziomem oporności (GT1 oraz GT4, 5, 6). Poważnym ograniczeniem wszystkich dotychczasowych terapii była konieczność stosowania dużych dawek PegIFN α , co nie tylko wiązało się z szeregiem działań niepożądanych pogorszających jakość życia, ale wręcz eliminowało możliwość prowadzenia aktywnego leczenia u części pacjentów z przeciwwskazaniami do takiej formy leczenia. [221]

Aktualnie, w ramach programu lekowego, dostępne jest także możliwość dołączenia BOC lub TVR do PegIFN i RBV, co z jednej strony poprawia skuteczność terapii, ale jednocześnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a samo leczenie rozpocząć mogą wyłącznie pacjenci zarażeni GT1 HCV.

SBV jest pierwszym lekiem, którego ocenę skuteczności u pacjentów z WZW C przeprowadzono na szeroką skalę w ramach szeregu odrębnych badań klinicznych, rekrutujących chorych bez względu na genotyp HCV oraz dotychczasową historię leczenia. W ramach projektu badawczego przeprowadzono randomizowane próby kliniczne potwierdzające przewagę SBV nad komparatorami, czyli aktualnymi sposobami postępowania, a także badania jednoramienne oraz o złożonej strukturze.

Przewagę SBV w schemacie z RBV nad dwulekową terapią standardową (PR24) wykazano w badaniu RCT obejmującym pacjentów nieleczonych uprzednio z powodu WZW C, zakażonych GT2 HCV (FISSION). Uzyskane w tej pracy wyniki potwierdziły, że u chorych z GT2 HCV zastosowanie SBV pozwala na całkowitą eliminację PegIFN α , przy jednoczesnym skróceniu czasu trwania terapii do 12 tyg. oraz zapewnieniu wysokiej skuteczności, sięgającej 97%. Korzyści ze stosowania SBV w 12-tygodniowym schemacie leczenia u chorych z GT2 HCV potwierdzono także w innym z badań (VALENCE), obejmującym pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN, u których wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznych sięgał 93%. Wyniki kolejnych badań FISSION oraz POSITRON pokazały natomiast, że u pacjentów z GT3 HCV zastosowanie SBV oraz RBV przez 12 tygodni pozwalało uzyskać suboptymalne rezultaty odnośnie SVR12 (56–61%). Z tego względu w badaniu VALENCE w subpopulacji pacjentów z GT3, wydłużono czas trwania terapii do 24 tygodni, uzyskując SVR u 85% osób, w tym u 93% pacjentów dotychczas nieleczonych oraz u 79% osób poddanych ponownej terapii po nieskuteczności wcześniejszego leczenia. Wyniki badania III fazy (Chulanov 2014) potwierdzają te obserwacje.

Odnalezione badania nie pozwalają na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej SBV względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT4–6 HCV, co po części może wynikać z rzadkiego występowania niektórych wariantów genetycznych wirusa utrudniającego rekrutację adekwatnej liczby pacjentów. Niemniej dostępne dowody naukowe wskazują, iż inicjacja terapii z wykorzystaniem SBV pozwala na uzyskanie SVR u około 95% chorych z GT4 HCV oraz u wszystkich pacjentów z GT5–6 HCV, w związku z czym skuteczność SBV jest w tych populacjach znacznie wyższa niż dwulekowej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) stanowiącej jedyną dostępną dotąd opcję. Podobne, wysokie wskaźniki skuteczności (87%) obserwowano w populacji pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Esmat 2014, Ruane 2014).

SBV, jako pierwszy z dostępnych leków, może być stosowany bez PegIFN α , dzięki czemu umożliwia leczenie chorych z bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania interferonów, dla których nie istniała dotąd skuteczna terapia. Wyniki randomizowanego badania III fazy (POSITRON) wskazują, iż wprowadzenie do stosowania SBV pozwala na uzyskanie SVR u 93% chorych z GT2 HCV oraz u 61% pacjentów z GT3 HCV, podczas gdy u żadnego chorego z grupy placebo nie stwierdzono remisji wirusologicznej. Znaczenie niższą skuteczność SBV obserwowaną w populacji zakażonej GT3

HCV uczestniczącej w badaniu POSITRON (w porównaniu z GT2 HCV) należy tłumaczyć krótkim czasem stosowania terapii, niewystarczającym w przypadku, gdy czynnikiem etiologicznym jest GT3 HCV. Wydłużenie terapii do 24 tygodni pozwoliło uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u ponad 90% pacjentów zakażonych GT3 HCV (Chulanov 2014, VALENCE). Zadawalającą, ponad 95-procentową skuteczność SBV w schematach bez PegIFN α obserwowano również w badaniach dotyczących pacjentów zakażonych GT4 HCV (Esmat 2014, Ruane 2014), przy czym żadna z tych prac nie oceniała SBV względem postępowania objawowego. Z drugiej jednak strony, wobec wysokiej skuteczności terapii opartej na SBV i RBV korzyści z jej stosowania u pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów można uznać za jednoznaczne niezależnie od genotypu wirusa. Zwłaszcza, że samoistne uzyskanie remisji wirusologicznej zdarza się niezwykle rzadko w przewlekłym WZW C, co potwierdzono we wspomnianym już randomizowanym badaniu POSITRON u pacjentów GT2/3 HCV, jak również w dużym badaniu kohortowym (Watanabe 2003), obejmującym 435 pacjentów nieleczonych przeciwwirusowo, u których w trakcie ponad 7-letniej obserwacji całkowity spontaniczny zanik wirerii stwierdzono zaledwie u 3,7% pacjentów. [129]

Dostępne badania kliniczne wskazują również na wysoką skuteczność schematów zawierających SBV w populacji pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych z powodu WZW C zakażonych GT2–6 HCV, którzy aktualnie mogą być ponownie kwalifikowani do PL w celu reterapii z wykorzystaniem PegIFN, przy czym podejście to nie jest zalecane w praktyce klinicznej w wyniku czego pacjenci ci leczeni są objawowo. W zależności od genotypu wirusa skuteczność SBV wahała się w tej populacji od 80% do 88%. W żadnym z badań nie przeprowadzono wprawdzie oceny skuteczności SBV w ramach badania randomizowanego względem aktualnej terapii standardowej (PR48, leczenie objawowe). Warto jednak zwrócić uwagę, że z powodów opisanych szczegółowo powyżej, projektowanie kolejnych badań RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo (dodane do leczenia objawowego) należałoby uznać za nieetyczne, gdyż wiadomo że rokowanie w tej grupie chorych jest szczególnie niekorzystne ze względu na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w tej grupie chorych. [22] Podobnie, w przypadku ponownego zastosowania w tej grupie chorych schematu PegIFN + RBV literatura przedmiotu wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz uciążliwość tej formy terapii, czego nie rekompensuje umiarkowana skuteczność. [222, 223]

Ze względu na brak grup referencyjnych w badaniach dla SBV uprawniających do przeprowadzenia formalnego porównania ilościowego z komparatorami, w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki porównania pośredniego bez dostosowania mającego charakter jakościowego zestawienia skumulowanych efektów dla poszczególnych terapii w formie tabelarycznej oraz graficznej. Poszczególne efekty kliniczne, zarówno dla ocenianej interwencji, jak i dla komparatorów uzyskano na podstawie dowodów naukowych uzyskanych w wyniku obszernych przeszukań systematycznych, które w dalszej kolejności poddano metaanalizie, przez co z dużym prawdopodobieństwem stanowią one wiarygodne estymatory rzeczywistej skuteczności poszczególnych opcji.

Należy również zwrócić uwagę, iż w badaniach dotyczących komparatorów (PegIFN α +RBV) ocenę skuteczności terapii, zdefiniowaną jako niewykrywalny poziom wirerii, dokonywano po 24 tygodniach

od zakończenia terapii. Tymczasem większość danych dotyczących SBV mierzono po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Powyższe punkty należy jednak uznać za tożsame, gdyż zgodnie z istniejącym ścisłym związkiem pomiędzy SVR12 oraz SVR24. Chen i wsp. 2013 zaobserwowali, że u blisko 99% pacjentów uzyskujących niewykrywalny poziom wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, utrzymuje się on również po 24 tygodniach. [224] Stanowisko to zostało również przyjęte przez EMA, która zaznaczyła, iż pozytywna wartość predykcyjna (PPV) SVR12 w odniesieniu do SVR24 wynosi 99%. [79]

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania wskazują, iż inicjacja terapii przeciwwirusowej z wykorzystaniem SBV charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR w grupie SBV u chorych zakażonych GT3 HCV wynosił 92%, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) wynosiła jedynie 64%. Analogicznie, sofosbuvir zarówno w terapii trójlekowej, jak i dwulekowej, u chorych dotąd nieleczonych z GT4 HCV posiadał wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR niż dwulekowa terapia standardowa (odpowiednio: 93% i 95% vs 53%).

Profil bezpieczeństwa SBV zależy od rodzaju schematu terapeutycznego, w ramach którego jest podawany. Wyniki badań bezpośrednich wskazują, iż dodanie SBV do dwulekowej terapii standardowej nie powoduje pogorszenia profilu bezpieczeństwa i nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Z kolei SBV podawany w schemacie dwulekowym bez PegIFN α powodował znacznie mniejszej działań niepożądanych w porównaniu z terapią opartą na interferonach. Eliminacja PegIFN α ze schematów terapeutycznych prowadziła do redukcji ryzyka zaburzeń krwi, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń metabolizmu, a także nieprawidłowości funkcjonowania układu nerwowego, zaburzeń psychicznych i innych, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu i prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. Ponadto, u pacjentów leczonych bez zastosowania PegIFN α znacznie rzadziej raportowano nieprawidłowe wyniki laboratoryjne niż w przypadku osób objętych dwulekową terapią standardową. Z kolei terapia SBV+RBV w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko działań niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem, przy czym ryzyko zdarzeń o ciężkim nasileniu nie różniło się pomiędzy grupami. Terapia dwulekowa częściej niż placebo prowadziła do wystąpienia stanów ogólnych (zmęczenie), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych (bezsennaść).

Wyniki niniejszej analizy zgodne są z wnioskami płynącymi z odnalezionych opracowań wtórnych, w których podobnie jak w niniejszej analizie, uwzględniano także badania bez randomizacji. Ewentualne różnice numeryczne w raportowaniu miary efektu mogą wynikać z tego, iż w opracowaniach wtórnych uwzględniano nie tylko zarejestrowane schematy zawierające SBV, ale również terapie niezarejestrowane, cechujące się suboptymalną skutecznością lub niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto w niektórych opracowaniach wtórnych dane dla różnych genotypów HCV analizowano łącznie. Szczególnie widoczne jest to w opracowaniu Liu i wsp. 2014, gdzie skuteczność dwulekowego schematu (SBV + RBV), wyrażona jako odsetek pacjentów

osiągających SVR24, oszacowana została na 76%, przy czym uwzględniono tu zarówno wyniki dla pacjentów zakażonych GT1 HCV leczonych SR12 (opcja niezarejestrowana o niskiej skuteczności) oraz suboptymalny schemat SR12 dla pacjentów zarażonych GT3 HCV. W niniejszej analizie, przy uwzględnieniu wyłącznie schematów zgodnych z ChPL oraz analizie ze względu na genotyp HCV i historię wcześniejszego leczenia, odsetek ten był znacząco wyższy i wahał się w przedziale od 79% (pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zarażeni GT3) do 97% w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zarażonych GT2.

Podsumowując, sofosbuvir jest pierwszym lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, którego skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach obejmujących różne populacje chorych na WZW C. Ponadto, dopuszczenie SBV do stosowania otwiera nowe możliwości terapeutyczne zarówno w populacjach, w których dostępne metody leczenia nie przynoszą obecnie efektów klinicznych na oczekiwanym poziomie, jak również u pacjentów, którzy z przyczyn medycznych nie mogą otrzymywać interferonu.

14. OGRANICZENIA

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

1. Ograniczenia analizy wynikają z zastrzeżeń metodycznych do niektórych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. Podczas gdy część badań klinicznych włączonych do analizy została oceniona na poziomie wysokim (4–5 na 5 punktów w skali Jadad), wiarygodność innych była umiarkowana (3 punkty w skali Jadad) lub niska (2 punkty w skali Jadad). Ograniczenia wiarygodności wynikały głównie z braku zaślepienia lub jego opisu, a także z braku opisu metod randomizacji oraz liczby pacjentów utraconych z badania.
2. Analiza skuteczności leczenia została oparta na zastępczych punktach końcowych dotyczących odpowiedzi wirusologicznej uzyskiwanej w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu (SVR). Należy jednak podkreślić udowodniony związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka odległych powikłań wątrobowych. [21, 85–87]
3. W większości prac oceniających SBV główny punkt końcowy dotyczący skuteczności (SVR) zdefiniowano jako brak wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośrednią skuteczność oceniano zazwyczaj w 24. tygodniu po skończonej terapii. Z drugiej jednak strony wydaje się, iż różnica w definicji skuteczności leczenia ma niewielki wpływ na uzyskiwane wyniki, gdyż SVR12 posiada wysoką pozytywną oraz negatywną wartość predykcyjną uzyskania SVR24 zarówno u chorych zakażonych GT1 (odpowiednio 98,3% oraz 99,8%), jak również u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV (odpowiednio 98,6% oraz 95,4%), co oznacza iż SVR12 jest dobrym predykatorem uzyskania odpowiedzi SVR24. [224]
4. Nie odnaleziono randomizowanych badań pozwalających na porównanie bezpośrednie skuteczności SBV z aktualną terapią standardową w populacji pacjentów zakażonych GT3–6 HCV.
5. W żadnym z dostępnych badań dotyczących SBV nie zawężano kryteriów włączenia do włóknienia wątroby wg skali Scheuera. Odnaleziono jedną publikację (abstrakt konferencyjny), która pozwoliła na analizę odsetka pacjentów osiągających SVR12 w podgrupach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym w badaniu uwzględniono ocenę w skali METAVIR a wyniki przedstawiono dla niewielkiej liczby pacjentów, co uniemożliwia prawidłowe wnioskowanie.

15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 71.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.3.2 Rozdz. 20.1	Str. 83 Str. 198
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	Str. 19
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 4	Str. 62
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 6 Rozdz. 20.1	Str. 89 Str. 198
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 5.2	Str. 78
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 11	Str. 160
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2 Rozdz. 20.2	Str. 78 Str. 204
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 Rozdz. 20.2	Str. 78 Str. 204
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 5.2.1.1	Str. 79
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 6	Str. 89
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 20.1	Str. 198
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 6.1	Str. 89
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 6.3 i 6.4 Rozdz. 20.2	Str. 92 i 109 Str. 204
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 7, 8, 9, Rozdz. 20.4, 20.5	Str. 113, 129, 145 Str. 242, 251
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 10	Str. 156
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

16. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006; 3(2):47–52.
3. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*. 2000; 81(7):1631–1648.
4. Pisula A, Janczewska-Kazek E, Boroń-Kaczmarska A. Biologia wirusa zapalenia wątroby typu C i jej wpływ na patogenezę zakażenia [Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection] Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection. *Medical Science Review - Hepatologia*. 2007; (7):71–76.
5. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; (58):413–421.
6. Wrotkowska M, Stalke P, Smiatacz T, i in. Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia*. 2011; 2(2):162–171.
7. Pawlotsky J-M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends in microbiology*. 2004; 12(2):96–102.
8. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, i in. Binding of Hepatitis C Virus to CD81. *Science*. 1998; 282(5390):938–941.
9. Lozach P-Y, Amara A, Bartosch B, i in. C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *The Journal of biological chemistry*. 2004; 279(31):32035–32045.
10. Liu S, Yang W, Shen L, i in. Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *Journal of virology*. 2009; 83(4):2011–2014.
11. Heo T-H, Chang J-H, Lee J-W, i in. Incomplete Humoral Immunity against Hepatitis C Virus Is Linked with Distinct Recognition of Putative Multiple Receptors by E2 Envelope Glycoprotein. *The Journal of Immunology*. 2004; 173(1):446–455.
12. Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. Managing hepatitis C virus infection. *BMJ*. 2009; 338(jun26 1):b2366–b2366.
13. Caraballo Cortés K, Radkowski M. WPŁYW ZMIENNOŚCI WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV) NA SKUTECZNOŚĆ TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ. *POST. MIKROBIOL*. 2011; 2(50):131–139.
14. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antiviral therapy*. 2005; 10(1):1–11.
15. Franciscus A. HCV Genotype and Quasispecies. http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf.
16. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV (Liver fibrosis in chronic hbv and hcv infection). *Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych*.
17. Rockey D, Friedman S. Hepatic fibrosis and Cirrhosis *Pathophysiology of the Liver*.
18. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
19. Davis GL. Epidemiology of Chronic HCV M.L. Shiffman (red). *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment, Promise for the Future*.
20. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, i in. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *Journal of hepatology*. 2010; 53(2):245–251.
21. Morisco F. Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19(18):2793.
22. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, i in. A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C (HEP-10-2210). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(2):396–405.
23. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Journal of Laboratory Diagnostics*. 2013; 49(1):65–70.
24. Wawrzynowicz-Syczewska M. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Voice*. 2005; 12(3):4–9.
25. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, i in. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009; 49(4):1335–1374.

26. Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C Polskiej Grupy ekspertów HCV 2014. http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf.
27. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2007; 20 Suppl 1:S3–14.
28. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *Journal of Hepatology.* 1998; 29(6):1015–1022.
29. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease.* 2011; 43:S331–S343.
30. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, i in. Raport-rekomendacje 2013-2014. Diagnostyka i terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Instytut Ochrony Zdrowia http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_komisji_zdrowia.pdf.
31. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, i in. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4):1333–1342.
32. Duffel, E, Haar K, Likatavicius G, i in. Annual Epidemiological Report, Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. European Centre for Disease Prevention and Control <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>.
33. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegląd epidemiologiczny.* 2012; 66(2):287 – 292.
34. Stępień M, Rosińska M. Badania po rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2011; 65(1):15–20.
35. Parda N. Wirusowe zapalenie wtroby typu C w Polsce w 2012 roku Tom 68. 2014.
36. Rosińska M, Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2007; 61(2):281–286.
37. Bobel D, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2008; 62(2):325–331.
38. Laskus I, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2009; 63(2):251–254.
39. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2010; 64(2):245–250.
40. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2014 r. oraz w porównywalnym okresie 2013 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2014/INF_14_12B.pdf.
41. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 lutego 2015 r. oraz w porównywalnym okresie 2014 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/INF_15_02A.pdf.
42. Rosińska M, Parda N, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2013; 67(2):353–356.
43. Kuszewski K, Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 1999 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2001; 1-2(55):125–129.
44. Mazurek J. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2001; 55(2):325–328.
45. Bielak A. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2001 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2003; 1(57):125–128.
46. Kuszewski K, Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2004; 58(1):131–137.
47. Czarkowski MP, Kuszewski K. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2005; 59(2):303–308.
48. Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2006; 60(3):481–486.
49. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny.* 65(2):265–269.
50. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 30 września 2014 r. oraz w porównywalnym okresie 2013 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2014/INF_14_09B.pdf.
51. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 października 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. *Zakład Epidemiologii NIZP-PZH.*
52. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2009 r. oraz w porównywalnym okresie 2008 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/INF_09_12B.pdf.

53. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (25.2.2014).
54. WHO | Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV> (22.11.2013).
55. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(1):11–16.
56. Yee HS, Chang MF, Pocha C, i in. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107(5):669–689; quiz 690.
57. Sherman M, Shafraan S, et al. Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
58. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2011; 55(2):245–264.
59. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, i in. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(4):1433–1444.
60. Booth J, O’Grady J, et al. Clinical guidelines on the management of hepatitis C compiled on behalf of the Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. <http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/clinguidehepc.pdf>.
61. SIGN. Management of hepatitis C A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf>.
62. Charakterystyka produktu leczniczego- Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf (2.2.2015).
63. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (Rybawiryna). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (2.2.2015).
64. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, i in. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine*. 2013; 11(1):6.
65. Press Announcements - FDA approves new treatment for hepatitis C virus. WebContent, <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376449.htm> (14.2.2014).
66. AbbVie. European Commission Grants Marketing Authorizations for AbbVie’s VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablets) + EXVIERA® (dasabuvir tablets) for the Treatment of Chronic Hepatitis C. <http://abbvie.mediaroom.com/2015-01-16-European-Commission-Grants-Marketing-Authorizations-for-AbbVies-VIEKIRAX-ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-tablets-EXVIERA-dasabuvir-tablets-for-the-Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C> (2.3.2015).
67. FDA. FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427530.htm> (19.2.2015).
68. Charakterystyka produktu leczniczego- Victrelis (Boceprewir). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
69. Charakterystyka produktu leczniczego- Incivo (Telaprewir). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olysio (Simeprewir). EMEA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
71. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). http://www.abbvie.pl/content/dam/abbviecorp/pl/docs/Viekirax_Charakterystyka-Produktu-Leczniczego_15%20Jan2015.pdf.
72. Medivir: Simeprewir approved in the European Union for the treatment of adults with hepatitis C genotype 1 and 4 infection (01.10.2014). <http://www.marketwatch.com/story/medivir-simeprewir-approved-in-the-european-union-for-the-treatment-of-adults-with-hepatitis-c-genotype-1-and-4-infection-2014-05-16>.
73. Casey LC, Lee WM. Hepatitis C virus therapy update 2013. *Current opinion in gastroenterology*. 2013; 29(3):243–249.
74. OLYSIO™ (simeprewir) Receives FDA Approval for Combination Treatment of Chronic Hepatitis C | Johnson & Johnson. <http://www.jnj.com/news/all/OLYSIO-simeprewir-Receives-FDA-Approval-for-Combination-Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C> (14.2.2014).
75. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Exviera (dazabuwir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003837/WC500182236.pdf.

76. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Sovaldi (sofosbuwir).
77. Harvoni to jest to. (19.2.2015).
78. EMA. Charakterystyka Produktu leczniczego - Exviera (dazabuwir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
79. Charakterystyka produktu leczniczego - Sofosbuwir (Sovaldi). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (2.2.2015).
80. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Harvoni (ledipaswir/sofosbuwir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.
81. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ledipaswir/Sofosbuwir (Harvoni). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego- Daklinza (Daklataswir). EMEA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
83. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2011. *Przegląd epidemiologiczny*. 2012; 66(1):83–88.
84. Clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
85. Morgan RL, Baack B, Smith BD, i in. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma A Meta-analysis of Observational Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 158(5_Part_1):329–337.
86. Singal AG, Volk ML, Jensen D, i in. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 8(3):280–288.e1.
87. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, i in. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2002; 35(3):704–708.
88. Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
89. Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health. <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
90. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014; 60(2):392–420.
91. SIGN. Guideline 133: Management of hepatitis C. SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/133/index.html> (18.11.2013).
92. Miller MH, Agarwal K, Austin A, i in. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39(12):1363–1375.
93. Umar M, Khan AG, Abbas Z, i in. World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C April 2013. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014; 48(3):204–217.
94. WHO. Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
95. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. Załącznik B.2. LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (ICD-10 B 18.2). Minister Zdrowia http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/9/akt.pdf.
96. CADTH. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Sofosbuwir. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf.
97. NHS Scotland. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Sofosbuwir (964/14). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuwir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
98. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Sovaldi. Sofosbuwir for treating chronic hepatitis C. NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/guidance-sofosbuwir-for-treating-chronic-hepatitis-c.pdf>.

99. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu SOVALDI. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf.
100. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Sofosbuvir. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07>.
101. AOTM. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (36/11/2009). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_36_11_2009_peginterferon_Pegasys.pdf.
102. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania interferonu alfa (Pegasys) w terapii skojarzonej z rybawiryną. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
103. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania interferonu alfa 2a(Pegasys). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/pegasys_ct_7395.pdf.
104. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania interferonu alfa terapii skojarzonej z rybawiryną (24/2010). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R33-2010-przewlekle%20WZW%20C/R_24_2010_wzw_C.pdf.
105. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania interferonu alfa 2b. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/viraferonpeg_ct_5474.pdf.
106. Rekomendacja NHS SCOTLAND w sprawie finansowania interferonu alfa (Pegasys) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
107. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2a (Pegasys) 10/02. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedInterferonAlfa2aAdvice_6-9-02_.pdf.
108. NHS Scotland. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (561/09). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
109. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z Rybawiryną. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/july-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf.pdf>.
110. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z Rybawiryną. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/march-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
111. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2a. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-03/positive-recommendations>.
112. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2b. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/july-2008-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
113. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2a i alfa 2b w terapii skojarzonej z rybawiryną (TA200). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta200>.
114. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylovanego i niepegylovanego alfa 2a (TA75). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta75/resources/ta75-hepatitis-c-pegylated-interferons-ribavirin-and-alfa-interferon-information-for-the-public2>.
115. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2b w terapii skojarzonej z rybawiryną (TA106). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106>.
116. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania Peginterferonu alfa i rybawiryny u osób z łagodną przewlekłą infekcją HCV [TA106]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/ta106-hepatitis-c-peginterferon-alfa-and-ribavirin-information-for-the-public2>.
117. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2b (ViraferonPeg®) 02/02. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedinterferonAlfa2bAdvice_10-5-02_.pdf.
118. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylovanego alfa 2b (ViraferonPeg®+Rebetol®) 488/08. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
119. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20(9):931–938.
120. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013;
121. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, i in. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *Journal of hepatology*. 2011; 54(6):1250–1262.

122. AOTM. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-1/2012- Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
123. AOTM. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-2/2012 - Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
124. Charakterystyka produktu leczniczego-PegIntron (Pegylowany interferon alfa2b). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf (2.2.2015).
125. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, i in. Hyporesponsiveness to PegIFNα2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(2):341–347.
126. Lee HS, Kweon YO, Tak WY, i in. Advanced fibrosis is not a negative pretreatment predictive factor for genotype 2 or 3 chronic hepatitis C patients. *Clinical and molecular hepatology*. 2013; 19(2):148–155.
127. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.
128. Jacobson I, Yoshida EM, Sulkowski M, i in. Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, -intolerant, or -unwilling patients: results of the phase 3 POSITRON trial. *Journal of Hepatology*. 2013; 58, Supplement 1:S28.
129. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, i in. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. *Journal of Medical Virology*. 2003; 71(1):56–61.
130. AASLD. Wytuczne AASLD/IDSA. Full Report | Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view> (18.2.2015).
131. AOTM. Wytuczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2009/09.05.29_wytuczne_HTA_pl_MS.pdf.
132. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn, M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; (58):405–411.
133. Charakterystyka produktu leczniczego. VifaferonPeg (Pegylowany interfeon alfa-2b). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000329/WC500050892.pdf (2.2.2015).
134. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (Rybawiryne). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf (2.2.2015).
135. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (Rybawiryne). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf (2.2.2015).
136. Charakterystyka produktu leczniczego- Ribavirin Teva Pharma B.V. (Rybawiryne). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf (2.2.2015).
137. Charakterystyka produktu leczniczego-Copegus 400 (Rybawiryne). Roche Polska http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf (2.2.2015).
138. Charakterystyka produktu leczniczego- Copegus 200mg (Rybawiryne). Roche Polska http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf (2.2.2015).
139. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
140. Hu K-Q, Freilich B, Brown RS, i in. Impact of Hispanic or Asian ethnicity on the treatment outcomes of chronic hepatitis C: results from the WIN-R trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45(8):720–726.
141. Pattullo V, Heathcote EJ, Wong DKH. Superior response to pegylated interferon and ribavirin in Asians with chronic hepatitis C. *Hepatology international*. 2010; 4(4):723–731.
142. Yan K-K, Guirgis M, Dinh T, i in. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008; 14(21):3416–3420.
143. Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review: Asian patients with chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 37(10):921–936.

144. Appendix 4 Quality of case series form. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (25.2.2014).
145. Freeman MF, Tukey JW. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1950; 21(4):607–611.
146. Miller JJ. The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician*. 1978; 32(4):138.
147. Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K. Sofosbuvir plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection (poster). *Hepatology*. 2014; 60(S1):676A.
148. Kersey K. Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896193> (2.9.2015).
149. Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K, i in. Sofosbuvir plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection (abstract). <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61028/vladimir.chulanov.sofosbuvir.plus.ribavirin.for.the.treatment.of.russian.html> (16.2.2015).
150. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, i in. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(20):1878–1887.
151. Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. FDA <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf>.
152. Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01497366?term=nct01497366&rank=1> (5.2.2015).
153. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(20):1867–1877.
154. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604850?term=nct01604850&rank=1> (2.5.2015).
155. Levin J. Efficacy and Safety of Sofosbuvir in Patients According to Fibrosis Stage: An Analysis of Phase 3 Data. http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_51.htm.
156. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01542788?term=nct01542788&rank=1> (2.5.2015).
157. FDA antiviral drugs advisory committee meeting october 25,2013 background package for NDA 204671 sofosbuvir (GS-7977). FDA <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371876.pdf> (2.5.2015).
158. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, i in. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(21):1993–2001.
159. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. *Hepatology*. 2013; 58(S1):733A.
160. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_15.htm (14.1.2014).
161. Hyland RH. Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720?term=nct01682720&rank=1> (2.5.2015).
162. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, i in. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(1):34–44.
163. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, i in. 1113 ELECTRON: ONCE DAILY PSI-7977 PLUS RBV IN HCV GT1/2/3. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S438–S439.
164. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. Once Daily GS-7977 Plus Ribavirin in HCV Genotypes 1-3: The ELECTRON Trial. NATAP, http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_33.htm (14.1.2014).
165. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. PSI-7977: ELECTRON Interferon is not required for Sustained Virologic Response in Treatment-Naive Patients with HCV GT2 or GT3. http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_07.htm.
166. Hyland RH. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naive Patients With HCV GT2 or GT3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01260350?term=nct01260350&rank=1> (2.5.2015).
167. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, i in. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;n/a–n/a.

168. Hyland RH. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248?term=nct01808248&rank=1> (2.3.2015).
169. Lawitz EJ, Poordad FF, Brainard D. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_23.htm (14.1.2014).
170. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, i in. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(5):401–408.
171. Lalezari JP, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M. PROTON Study: PSI-7977 QD with PEG/RBV: 12-week Safety, RVR, cEVR, & SVR12 in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. http://www.natap.org/2011/EASL/EASL_22.htm.
172. Hyland RH. Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01188772>.
173. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, i in. 845 ONCE DAILY SOFOSBUVIR PLUS RIBAVIRIN FOR 12 AND 24 WEEKS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH HCV INFECTION: THE QUANTUM STUDY. *Journal of Hepatology*. 2013; 58:S346.
174. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH. Once-Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin Given for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive Patients With HCV Infection: the QUANTUM Study. http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_31.htm (14.1.2014).
175. Rossi SJ. Safety Study of Regimens of PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (QUANTUM). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435044> (14.1.2014).
176. Esmat G, Shiha G, Omar R, i in. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of Egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection. *Hepatology*. 2014; 60(S1):662A.
177. Kersey K. Sofosbuvir Plus Ribavirin Administered for Either 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838590> (2.9.2015).
178. Sofosbuvir With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection (NEUTRINO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641640>.
179. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, i in. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013; 381(9883):2100–2107.
180. Hyland RH. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01329978>.
181. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, i in. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *Journal of Hepatology*. 2014;
182. Ruane P, Ain D, Riad J. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of Chronic HCV genotype 4 infection in patients of egyptian ancestry. *Hepatology*. 2013; 58(S1):736A.
183. Ruane P, Ain D, Riad J. Sofosbuvir Plus Ribavirin in the Treatment of Chronic HCV Genotype 4 Infection in Patients of Egyptian Ancestry. http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_54.htm (14.1.2014).
184. Kersey K. Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01713283?term=nct01713283&rank=1> (3.2.2015).
185. Osinusi A, Meissner EG, Lee Y, i in. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis c genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(8):804–811.
186. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347(13):975–982.
187. Gad RR, Males S, El Makhzangy H, i in. Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008; 28(8):1112–1119.
188. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286):958–965.
189. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138(1):116–122.
190. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, i in. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver international*. 2011; 31:401–411.

191. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, i in. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010; 138(1):108–115.
192. Dore G., Lawitz E., Hezode Ch., i in. Daclatasvir plus Peginterferon and Ribavirin in noninferior to Peginterferon and Ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015; 148:355–366.
193. Study in Genotype 2/3 Subjects With Chronic Hepatitis C. (16.2.2015).
194. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, i in. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2014; (1468-3288 (Electronic)):
195. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, i in. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2008; 28(10):623–629.
196. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, i in. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). *Journal of hepatology*. 2013;
197. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, i in. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(2):228–234.
198. Stepanova M, Nader F, Cure S, i in. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 40(6):676–685.
199. Sovaldi (sofosbuvir) Tablet Drug Safety Labeling Changes, November 2014. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426234.htm> (18.2.2015).
200. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm> (6.2.2014).
201. Drug Safety Labeling Changes > Copegus-β (ribavirin) 200 mg tablets in combination with Pegasys-β (peginterferon alfa-2a) - serous retinal detachment. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm155402.htm> (6.2.2014).
202. Drug Safety Labeling Changes > PegIntron and Rebetol (peginterferon alfa-2b and ribavirin) - body organ problem. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm116475.htm> (6.2.2014).
203. Medication Guide - safety labeling change to the boxed warning - neuropsychiatric disorders. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125196s000lbl.pdf.
204. Safety Information > Copegus (ribavirin) tablet - pure red cell aplasia (PRCA). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm207396.htm> (6.2.2014).
205. Drug Safety Labeling Changes > Copegus (ribavirin, USP) Tablets - dehydration. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm117818.htm> (6.2.2014).
206. Safety Information > Rebetol (ribavirin) capsules and solution - ophthalmologic, dental and periodontal disorders, impact on growth. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194393.htm> (6.2.2014).
207. Safety Information > Rebetol (ribavirin) capsules and oral solution - azathioprine. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm233679.htm> (6.2.2014).
208. Safety Information > Copegus (ribavirin) tablets - cirrhosis patients coinfecting with HIV. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm218877.htm> (6.2.2014).
209. Medication Guide - Peginterferon alpha (cerebrovascular disorders). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103964s5133lbl.pdf.
210. Drug Safety Labeling Changes > Pegasys (interferon alfa 2a) December 2008 - cerebrovascular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm125298.htm> (6.2.2014).
211. Safety Information > Sylatron (peginterferon alfa-2b). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314604.htm> (6.2.2014).
212. Safety Information > PegIntron (peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use - AE. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm165158.htm> (6.2.2014).
213. Pegasys (β (peginterferon alfa-2a) Drug Safety Labeling Changes September 2014, February 2011. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247047.htm> (18.2.2015).
214. Safety Information > PegIntron (Peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use-neuropsychiatric. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287601.htm> (6.2.2014).
215. Safety Information > PegIntron (Peginterferon alfa-2b) -reproductive. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311124.htm> (6.2.2014).

216. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39(5):478–487.
217. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, i in. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(6):631–640.
218. Liu X, Wang Y, Zhang G, i in. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 44(2):145–151.
219. Rose L, Bias TE, Mathias CB, i in. Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2014; 48(8):1019–1029.
220. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - the impact of liver disease and new treatment regimens. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 41(6):497–520.
221. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 45(3):806–816.
222. Lagging M, Rembeck K, Rauning Buhl M, i in. Retreatment with peg-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection with prior relapse. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013; 48(7):839–847.
223. Yoshida EM, Sherman M, Bain VG, i in. Retreatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have relapsed or not responded to a first course of pegylated interferon-based therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009; 23(3):180–184.
224. Chen J, Florian J, Carter W, i in. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013; 144(7):1450–1455.e2.
225. Afdhal N, Everson GT, Calleja J, i in. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With and Without Decompensation: Early Virologic Response and Safety. http://www.natap.org/2014/EASL/EASL_19.htm.
226. Asselah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2013; 59(6):1342–1345.
227. Backus L, Belperio P, Shahoumian TA, i in. Early Assessment of Hepatitis C Virologic Response of US Veterans Receiving Sofosbuvir-based Therapy. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61084/peter.backus.early.assessment.of.hepatitis.c.virologic.response.of.us.veterans.html> (16.2.2015).
228. Buggish P, Hinrichsen H, Mauss S, i in. Sofosbuvir-based therapy under real life conditions in Germany. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61084/peter.buggisch.sofosbuvir-based.therapy.under.real.life.conditions.in.germany.html> (16.2.2015).
229. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: A New Oral Once-Daily Agent for The Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014; 39(5):345–352.
230. Deterding K, Höner zu Siederdisen C, Port K, i in. Delayed early HCV RNA response during IFN-free therapy with sofosbuvir in interferon-ineligible patients with advanced cirrhosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015; 53(01):
231. Ferguson MC. Sofosbuvir with ribavirin is safe and effective in hepatitis C genotype 1 with unfavourable pretreatment characteristics. *Evidence-Based Medicine*. 2014; 19(3):90.
232. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, i in. Once daily psi-7977 plus rbv: pegylated interferon-alfa not required for complete rapid viral response in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3. *Hepatology*. 2011; 54(S1):377A.
233. Gane EJ, Lawitz EJ, Mangia A, i in. Sofosbuvir in treatment-naïve patients with hepatitis C infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28(Suppl. 2):165.
234. Gane E, Lawitz E, Rodriguez-Torres M, i in. Phase 3 randomized controlled trial of all-oral treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks compared to 24 weeks of peg + ribavirin in treatment-naïve gt2/3 hcv-infected patients (FISSION). *Journal of Hepatology*. 2013; 58:S3.
235. Hassanein T, Lawitz EJ, Crespo I, i in. Once Daily Sofosbuvir (GS-7977) plus PEG/RBV: High Early Response Rates Are Maintained During Post-Treatment Follow-Up In Treatment-Naïve Patients With HCV Genotype 1, 4, and 6 Infection in the ATOMIC Study. *Hepatology*. 2012; 56(S1):307A.
236. Heidrich B, Wiegand SB, Buggisch P, i in. Treatment of Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotypes 2 and 3 with Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin in a Real World Setting: Relevance for the New Era of DAA. *PLoS ONE*. 2014; 9(10):e108751.
237. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Deterding K, i in. Eligibility and safety of the first interferon-free therapy against hepatitis C in a real-world setting. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;
238. Kowdley KV, Lăwitz E, Crespo I, i in. ATOMIC: 97% RVR for PSI-7977 + PEG/RBV × 12 week regimen in HCV GT1: an end to response-guided therapy?. *Journal of Hepatology*. 2012; 56, Supplement 2:S1.

239. Kozbial K, Strassl RP, Al Zoairy R, i in. Early Viral Kinetics during Interferon-free Sofosbuvir containing Treatment Regimen in a Real-life Cohort of Chronic Hepatitis C Patients. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61076/karin.kozbial.early.viral.kinetics.during.interferon-free.sofosbuvir.html> (16.2.2015).
240. McCaughan GW, Afdhal NH, Everson GT, i in. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29:79.
241. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, i in. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *Journal of Clinical Investigation*. 2014; 124(8):3352–3363.
242. Nelson DR, Lalezari JP, Lawitz EJ, i in. ONCE DAILY PSI-7977 PLUS PEG-IFN/RBV IN HCV GT1: 98% RAPID VIROLOGIC RESPONSE, COMPLETE EARLY VIROLOGIC RESPONSE: THE PROTON STUDY. *Hepatology*. 2011; 54(S1):544A.
243. Nelson DR, Feld J, Kowdley KV, i in. ALL ORAL THERAPY WITH SOFOSBUVIR + RIBAVIRIN FOR 12 OR 16 WEEKS IN TREATMENT EXPERIENCED GT2/3 HCV-INFECTED PATIENTS: RESULTS OF THE PHASE 3 FUSION TRIAL. *Journal of Hepatology*. 2013; 58, Supplement 1:S3–S4.
244. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, i in. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21(11):762–768.
245. Osinusi A, Heytens L, Lee Y-L. High Efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks: Interim Analysis from SPARE trial. *Hepatology*. 2012; 56(6):1518A.
246. Pianko S, Nelson DR, Gordon SC, i in. Sofosbuvir and ribavirin achieves high SVR in patients with genotype 2 or 3 HCV infection who are without treatment options. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28(Suppl. 2):164.
247. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *Journal of Hepatology*. 2013; 58(4):663–668.
248. Ruane PJ, Ain D, Meshrekey R, i in. SOFOSBUVIR PLUS RIBAVIRIN, AN INTERFERON-FREE REGIMEN, IN THE TREATMENT OF TREATMENT-NAIVE AND TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH CHRONIC GENOTYPE 4 HCV INFECTION. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(1, Supplement):S503–S504.
249. Shalimar. Hepatitis C Virus Genotype 3: Hope for Nonresponders and Patients With Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014; 4(2):179–181.
250. Sharma P. Sofosbuvir-based antiviral therapy for treatment naïve hepatitis C genotypes 1, 2, and 3. *Gastroenterology*. 2013; 145(1):245–247.
251. Thompson A, Gordon S, Towner WJ, i in. Integrated safety analysis of sofosbuvir-based HCV treatment regimens from phase 3 studies. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29:69.
252. Vargas H, Tuesday Werner K, Chervenak A, i in. Treatment of HCV in the SOF era: experience in difficult to treat patients in a US liver transplant center. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61081/hugo.vargas.treatment.of.hcv.in.the.sof.era.experience.in.difficult.to.treat.html> (16.2.2015).
253. Younossi ZM, Stepanova M, Gerber L. Successful Treatment with Sofosbuvir (SOF) Regimen Improves Patient-reported Outcomes (PROs) in Patients with Chronic Hepatitis C (CH-C). *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(Suppl. 1):S144.
254. Younossi ZM, Stepanova M, Nelson D, i in. Health-Related Quality of Life (HRQL) in Chronic Hepatitis C (CH-C) Patients Treated with Sofosbuvir Containing Interferon-Free Regimens. *Value in Health*. 2013; 16(7):A500.
255. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, i in. Serum Lipid and Sterol Analysis in Hepatitis C (HCV) Genotype 2 and 3 Infections Treated with Sofosbuvir (SOF) and Ribavirin (RBV) Regimens. [http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61834/doctor.zobair.younossi.serum.lipid.and.sterol.analysis.in.hepatitis.c\(hcv\).html](http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61834/doctor.zobair.younossi.serum.lipid.and.sterol.analysis.in.hepatitis.c(hcv).html) (16.2.2015).
256. Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, i in. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2004; 24(6):568–574.
257. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology Res*. 2013; 43(1386-6346 (Print)):1255–1263.
258. Anderson RT, Baran RW, Erickson P, i in. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. *Qual Life Res*. 2014; 23(1573-2649 (Electronic)):877–886.
259. Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, i in. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009; 16(1):28–35.
260. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2011; 364:1207–1217.

261. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, i in. Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *J Infect Dis.* 2013; 208(1537-6613 (Electronic)):1000–1007.
262. Berak H, Laskus T, Kolakowska-Rzadzka A, i in. Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. *Adv Med Sci.* 2014; 59(1898-4002 (Electronic)):261–265.
263. Berg T, von Wagner M, Nasser S, i in. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006; 130(4):1086–1097.
264. Bota S, Sporea I, Sirlu R, i in. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2013; 33(1179-1918 (Electronic)):325–331.
265. Bronowicki JP, Ratzu V, Gadano A, i in. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; (1600-0641 (Electronic)):
266. Bruijne J, Vliet A, Weegink CJ, i in. Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C patients treated once daily with IDX320: a novel macrocyclic HCV protease inhibitor. *Antiviral therapy.* 2012; 17:633–642.
267. Bruno S, Cammà C, Di Marco V, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology.* 2004; 41(3):474–481.
268. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, i in. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naïve patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antiviral Therapy.* 2004; 9(4):491–497.
269. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, i in. Area-under-the-curve for peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b is not related to body weight in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy.* 2005; 10(2):201–205.
270. Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, i in. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2007; 26(3):369–376.
271. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, i in. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol.* 2013; 58(1600-0641 (Electronic)):479–487.
272. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, i in. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2010; 52(4):1201–1207.
273. Buti M., Flisiak R., Kao J.-H., i in. Alisporivir with peginterferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed to respond to or relapsed after prior interferon-based therapy: FUNDAMENTAL, a Phase II trial. *Journal of Viral Hepatitis.* 2014;
274. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, i in. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(1365-2036 (Electronic)):91–103.
275. Chevaliez S, Hézode C, Soulier A, i in. High-dose pegylated interferon-? and ribavirin in nonresponder hepatitis C patients and relationship with IL-28B genotype (SYREN trial). *Gastroenterology.* 2011; 141:119–127.
276. Chou R, Carson S, Chan BKS. Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *Journal of Viral Hepatitis.* 2008; 15(8):551–570.
277. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. 2012;
278. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern.Med.* 2013; 158(1539-3704 (Electronic)):114–123.
279. Cooper C, Lester R, Thorlund K, i in. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM.* 2013; 106(1460-2393 (Electronic)):153–163.
280. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, i in. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: A meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS One.* 2014; 9(4):
281. Cure S, Diels J, Gavart S, i in. Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(1473-4877 (Electronic)):1841–1856.
282. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, i in. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2008; 47(1):35–42.
283. Dang SS, Wang WJ, Wang XF, i in. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(0172-6390 (Print)):461–468.
284. De Compagri P, Koleva D, Mangia A, i in. Cost minimisation analysis of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2b + ribavirin for hepatitis C virus. *Journal of Medical Economics.* 2008; 11(1):151–163.

285. De MS, Ghys A, Dierynck I, i in. Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virology journal*. 2014; 11(1):
286. Derbala M, Amer A, Bener A, i in. Pegylated interferon-alpha 2b-ribavirin combination in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2005; 12(4):380–385.
287. Derbala MF, Al Kaabi SR, El Dweik NZ, i in. Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006; 12(35):5692–5698.
288. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, i in. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(10):721–729.
289. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, i in. VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 26(7):761–773.
290. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, i in. The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(1473-5687 (Electronic)):1082–1085.
291. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, i in. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM*. 2014; (1460-2393 (Electronic)):
292. Druyts E, Mills EJ, Nachega J, i in. Differences in clinical outcomes among hepatitis C genotype 1-infected patients treated with peginterferon alpha-2a or peginterferon alpha-2b plus ribavirin: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5(1178-7023 (Electronic)):11–21.
293. ElWakil R, Montasser M, Mansour M, i in. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in treatment naive Egyptian patients. *Journal of Clinical Virology*. 36(suppl 2):S142–S143.
294. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, i in. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23(6):861–866.
295. Everson G, Cooper C, Hezode C, i in. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int*. 2014; (1478-3231 (Electronic)):
296. Fabris P, Carlotto A, Del BT, i in. Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(1473-5687 (Electronic)):1396–1401.
297. Feng B, Yang R-F, Xie Q, i in. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC gastroenterology*. 2014; 14(1):
298. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, i in. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 47(6):1816–1823.
299. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, i in. STARTVerso1: A randomized trial of faldaprevir plus pegylated interferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection. *Journal of Hepatology*. 2015;
300. Fernandez-Rodriguez CM, Morillas RM, Masnou H, i in. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(0210-5705 (Print)):1–8.
301. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, i in. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(1542-7714 (Electronic)):81–87.
302. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, i in. Pegylated interferon-alpha2a and ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs*. 2013; 73(0012-6667 (Print)):263–277.
303. Forestier N, Larrey D, Marcellin P, i in. Antiviral activity of danoprevir (ITMN-191/RG7227) in combination with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with hepatitis C. *Journal of infectious diseases*. 2011; 204:601–608.
304. Forn X, Lawitz E, Zeuzem S, i in. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014; 146(1528-0012 (Electronic)):1669–1679.
305. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, i in. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology*. 2011; 141:881–889.
306. Francioso S, Almerighi C, Forte P, i in. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(1878-3562 (Electronic)):164–169.

307. Fried MW, Buti M, Dore GJ, i in. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013; 58(1527-3350 (Electronic)):1918–1929.
308. Gardner S, Cutrell A, Elko-Simms C, i in. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety, antiviral activity and pharmacokinetics of GSK2336805 when given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C virus genotype 1-infected treatment-naïve subjects. *Liver Int*. 2014; 34(1478-3231 (Electronic)):e89–e95.
309. Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: A Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naïve and -experienced patients. *BMC gastroenterology*. 2013; 13(1):
310. Grieve R, Roberts J, Wright M, i in. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006; 55(9):1332–1338.
311. Gu L, Chen Q, Xie J, i in. Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Pharmazie*. 2012; 67(0031-7144 (Print)):963–972.
312. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, i in. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(5):346–355.
313. Hauser G, Awad T, Brok J, i in. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2(1469-493X (Electronic)):CD005441.
314. Hauser G, Awad T, Thorlund K, i in. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2(1469-493X (Electronic)):CD005642.
315. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, i in. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*. 2006; 13(11):762–769.
316. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, i in. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1839–1850.
317. Hofmann WP, Bock H, Weber C, i in. [Effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated by private practice gastroenterologists]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*. 2006; 44(1):25–31.
318. Horsmans Y, Colle I, Van Vlierberghe H, i in. Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon a-2b versus standard regimen of interferon a-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2008; 71(3):293–297.
319. Hotho DM, de BJ, Spaan M, i in. Sustained virologic response after therapy with the HCV protease inhibitor narlaprevir in combination with peginterferon and ribavirin is durable through long-term follow-up. *J Viral Hepat*. 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):e78–e81.
320. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, i in. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004; 28(3):125–136.
321. Iwasaki Y, Araki Y, Taniguchi H, i in. Randomized trial of peginterferon alpha-2b plus low and escalating dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C with high viral load genotype 1. *Journal of Medical Virology*. 2015; 87(4):625–633.
322. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, i in. A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/ribavirin and IFN alfa-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and a high viral load. *Intervirolgy*. 2004; 47(2):102–107.
323. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England journal of medicine*. 2011; 364:2405–2416.
324. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *New England journal of medicine*. 2013; 368(20):1867–1877.
325. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014; 384(1474-547X (Electronic)):403–413.
326. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, i in. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 150(8):528–540.
327. Katz LH, Goldvaser H, Gafter-Gvili A, i in. Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9(1469-493X (Electronic)):CD008516.
328. Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, i in. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(3):366–371.
329. Kershenovich D, Muñoz L, Malé R, i in. Proceed with caution: peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 52(6):2240–2241; author reply 2241–2242.

330. Koff RS. Review article: The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 39(5):478–487.
331. Kolakowska-Radzka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa 2a vs alfa 2b with ribavirin in chronic hepatitis c genotype 3 patients. randomized open label study. *Hepatology*. 2008; 48(S1):817A–911A.
332. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, i in. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1(1469-493X (Electronic)):CD003617.
333. Krawitt EL, Gordon SR, Grace ND, i in. A study of low dose peginterferon alpha-2b with ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(6):1268–1273.
334. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, i in. 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.
335. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, i in. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 47(6):1837–1845.
336. Lanini S, Mammone A, Puro V, i in. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol*. 2014; 37(1121-7138 (Print)):263–276.
337. Larrey D, Lohse AW, de L V, i in. Rapid and strong antiviral activity of the non-nucleosidic NS5B polymerase inhibitor BI 207127 in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):39–46.
338. Lawitz E, Rodriguez TM, Stoehr A, i in. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *Journal of hepatology*. 2013; 59:11–17.
339. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, i in. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(1474-4457 (Electronic)):401–408.
340. Lee S-D, Yu M-L, Cheng P-N, i in. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *Journal of Viral Hepatitis*. 2005; 12(3):283–291.
341. Lin W-A, Tarn Y-H, Tang S-L. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 24(10):1483–1493.
342. Lindh M, Lagging M, Färkkilä M, i in. Interleukin 28B gene variation at rs12979860 determines early viral kinetics during treatment in patients carrying genotypes 2 or 3 of hepatitis C virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 203(12):1748–1752.
343. Lindh M, Arnholm B, Bjorkman P, i in. Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):e82–e89.
344. Liu T, Sha K, Yang L, i in. IL-28B polymorphisms correlated with treatment response in HCV-4 mono-infected patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(3):
345. Mach TH, Ciesla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(1897-9483 (Electronic)):434–439.
346. Magni C, Niero F, Argentero B, i in. Antiviral activity and tolerability between pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: results of a prospective monocentric randomized trial. *Hepatology*. 50:720A.
347. Mangia A, Cimino L, Persico M, i in. 551 Enhanced response to peginterferon- α -2a-based triple therapy in previously non-responsive chronic hepatitis C: Final results of pretty study. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:200–201.
348. Mangia A, Minerva N, Bacca D, i in. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 47(1):43–50.
349. Manns M, Reesink H, Berg T, i in. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. *Antiviral therapy*. 2011; 16:1021–1033.
350. Manns M, Zeuzem S, Sood A, i in. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2011; 55:554–563.
351. Manns MP, Markova AA, Calle SB, i in. Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int*. 2012; 32 Suppl 1(1478-3231 (Electronic)):27–31.

352. Manns M, Marcellin P, Poordad F, i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014; 384(1474-547X (Electronic)):414–426.
353. Marcellin P, Forns X, Goeser T, i in. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140:459–468.
354. Marcellin P, Cooper C, Balart L, i in. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2013; 145(1528-0012 (Electronic)):790–800.
355. Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, i in. Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(1539-2031 (Electronic)):786–793.
356. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, i in. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(14):1292–1303.
357. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, i in. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1827–1838.
358. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, i in. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(6):580–593.
359. Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, i in. Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010; 122(7-8):237–242.
360. Melia MT, Muir AJ, McCone J, i in. Racial differences in hepatitis C treatment eligibility. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(1):70–78.
361. Meyer S, Dierynck I, Ghys A, i in. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012; 56:2106–2115.
362. Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, i in. Randomized trial of peginterferon α -2a plus ribavirin versus peginterferon α -2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. *Journal of Gastroenterology*. 2012; 47(9):1014–1021.
363. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, i in. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*. 2011; 53:746–754.
364. Muir AJ, Arora S, Everson G, i in. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J Hepatol*. 2014; (1600-0641 (Electronic)):
365. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, i in. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *The New Microbiologica*. 2005; 28(1):13–21.
366. Nelson DR, Zeuzem S, Andreone P, i in. Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. *Ann Hepatol*. 2012; 11(1665-2681 (Print)):15–31.
367. Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clinical Drug Investigation*. 2006; 26(11):655–662.
368. Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere E, i in. A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naïve and relapsed chronic hepatitis C patients. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2010; 73(2):223–228.
369. Orlewska E. Cost-effectiveness of pegylated IFN-alpha2b and -2a and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2004; 4(5):495–504.
370. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014; 39(1):14–24.
371. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46(6):1688–1694.
372. Pearlman BL, Ehleben C. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virological response. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 52(4):1519–1520; author reply 1520–1521.
373. Márquez Peiró JF, Valero Alcocer VE, Morales Suárez-Varela M, i in. [Toxicity of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha (2a or 2b) plus ribavirin in patients not previously treated]. *Medicina Clínica*. 2007; 129(16):612–614.
374. Pianko S, Zeuzem S, Chuang WL, i in. Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. *J Viral Hepat*. 2012; 19(1365-2893 (Electronic)):623–634.
375. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, i in. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. 2013; 58(1527-3350 (Electronic)):514–523.

376. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, i in. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(1474-4457 (Electronic)):671–677.
377. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England journal of medicine*. 2011; 364:1195–1206.
378. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, i in. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):608–618.e1–5.
379. Qin H, Li H, Zhou X, i in. Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(1179-1918 (Electronic)):665–672.
380. Rangnekar AS, Fontana RJ. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):377–384.
381. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, i in. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(3):257–267.
382. Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Chung RT, i in. Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010; 17(2):139–147.
383. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013; 58(1600-0641 (Electronic)):663–668.
384. Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Gane EJ, i in. Combination of vaniprevir with peginterferon and ribavirin significantly increases the rate of SVR in treatment-experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(1542-7714 (Electronic)):1029–1037.
385. Rodriguez-Torres M, Yoshida EM, Marcellin P, i in. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. *Ann Hepatol*. 2014; 13(1665-2681 (Print)):364–375.
386. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, i in. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antiviral Therapy*. 2008; 13(5):663–673.
387. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, i in. Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(1365-2036 (Electronic)):1065–1073.
388. Rotman Y, Noureddin M, Feld JJ, i in. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2014; 63(1468-3288 (Electronic)):161–169.
389. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, i in. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon-alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology research*. 2014; 44:410–419.
390. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, i in. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006; 131(2):451–460.
391. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF, i in. Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:866–871.
392. Scott J, Rosa K, Fu M, i in. Fatigue during treatment for hepatitis C virus: results of self-reported fatigue severity in two Phase IIb studies of simeprevir treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1471-2334 (Electronic)):465.
393. Shepherd J, Brodin H, Cave C, i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(39):iii–iv, 1–125.
394. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, i in. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2011; 365:1014–1024.
395. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, i in. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(2):124–134.
396. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, i in. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: Final results from the STEPS trial. *J Hepatol*. 2014; 60(1600-0641 (Electronic)):699–705.
397. Siebert U, Sroczynski G, Aidelsburger P, i in. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *PharmacoEconomics*. 2009; 27(4):341–354.
398. Silva M, Poo J, Wagner F, i in. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *Journal of Hepatology*. 2006; 45(2):204–213.

399. Sinha S, Gulur P, Patel V, i in. A randomized prospective clinical trial comparing pegylated interferon alpha2a/ribavirin versus pegylated interferon alpha 2b/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis c. *American Journal of Gastroenterology, Supplements*. 99(10):S77.
400. Sitole M, Silva M, Spooner L, i in. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther*. 2013; 35(1879-114X (Electronic)):190–197.
401. Sjogren MH, Sjogren R, Lyons MF, i in. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52(6):1540–1547.
402. Sood A, Midha V, Goyal O. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Ann Hepatol*. 2014; 13(1665-2681 (Print)):503–509.
403. Sporea I, Danila M, Sirlu R, i in. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*. 2006; 15(2):125–130.
404. Stepanova M, Nader F, Cure S, i in. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(1365-2036 (Electronic)):676–685.
405. Su S-S, He H, Kong L-B, i in. Regulatory phenotype, PD-1 and TLR3 expression in T cells and monocytes from HCV patients undergoing antiviral therapy: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014; 9(4):
406. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, i in. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013; 57(3):974–984.
407. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki J-P, i in. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology*. 2013; 57(6):2155–2163.
408. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, i in. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology*. 2013; 57(1527-3350 (Electronic)):2155–2163.
409. Sun X, Patnode CD, Williams C, i in. 2012;
410. Tatum H, Thuluvath P, Lawitz E, i in. A phase 2a study of BMS-791325, an NS5B polymerase inhibitor, with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology*. 2012; 56:S450.
411. Tatum H., Thuluvath J., Lawitz E., i in. A randomized, placebo-controlled study of the NS5B inhibitor beclabuvir with peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;
412. Terrault N, Cooper C, Balart LA, i in. High sustained virologic response (SVR24) rates with response-guided danoprevir (DNV; RG7227) plus Peglfn alpha-2A (40KD) and ribavirin (P/R) in treatment-naive HCV genotype 1 (G1) patients: results from the atlas study. *Hepatology*. 2011; 54:398A–399A.
413. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, i in. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010; 139(1):120–129.e18.
414. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clin Epidemiol*. 2014; 6(1179-1349 (Electronic)):49–58.
415. Tong X, Le PS, Li L, i in. In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. *J Infect Dis*. 2014; 209(1537-6613 (Electronic)):668–675.
416. Toyoda H, Kumada T. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: «2b or not 2b (= 2a), that is the question». *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009; 10(17):2845–2857.
417. Tsubota A, Arase Y, Someya T, i in. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *Journal of Medical Virology*. 2005; 75(1):27–34.
418. Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, i in. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Human immunology*. 2014; 75:822–826.
419. Wagner F, Thompson R, Kantaridis C, i in. Antiviral activity of the hepatitis C virus polymerase inhibitor filibuvir in genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2011; 54:50–59.
420. Wang X, Liu F, Wei F, i in. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6):
421. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, i in. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. 2013; 58(1527-3350 (Electronic)):524–537.

422. Witthoeft T, Hueppe D, John C, i in. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010; 17(7):459–468.
423. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, i in. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(11):2354–2362.
424. Wyles DL, Rodriguez TM, Lawitz E, i in. All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology*. 2014; 60:56–64.
425. Yang D, Liang HJ, Li D, i in. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Intern.Med*. 2013; 52(1349-7235 (Electronic)):653–660.
426. Yang Z, Zhuang L, Yang L, i in. Efficacy and Tolerability of Peginterferon alpha -2a and Peginterferon alpha -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013(1687-6121 (Print)):739029.
427. Yee BE, Nguyen NH, Zhang B, i in. Meta-analysis: influence of host and viral factors in patients with chronic hepatitis C genotype 4 treated with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(1473-5687 (Electronic)):1189–1201.
428. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, i in. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2006; 17(2):94–98.
429. Yu M-L, Dai C-Y, Huang J-F, i in. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007; 56(4):553–559.
430. Zeuzem S, Diago M, Gane E, i in. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004; 127(6):1724–1732.
431. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England journal of medicine*. 2011; 364:2417–2428.
432. Zeuzem S, Berg T, Gane E, i in. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014; 146(1528-0012 (Electronic)):430–441.
433. Zhao S, Liu E, Yu H, i in. Comparison of peginterferon and interferon in treating Chinese patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2008; 55(84):1047–1054.
434. Zhao S, Liu E, Chen P, i in. A comparison of peginterferon α -2a and α -2b for treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(9):1565–1577.

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
Tabela 2.	Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]	21
Tabela 3.	Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [18]	24
Tabela 4.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C	26
Tabela 5.	Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1].....	27
Tabela 6.	Ocena zmian histologicznych według skali Knodella.....	28
Tabela 7.	Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka	29
Tabela 8.	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera	30
Tabela 9.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR	30
Tabela 10.	Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby	31
Tabela 11.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013.....	34
Tabela 12.	Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia w skali METAVIR	35
Tabela 13.	Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012.....	36
Tabela 14.	Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2012 [33, 36–39, 42–49].....	36
Tabela 15.	Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 56]	37
Tabela 16.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C.....	41
Tabela 17.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002.....	41
Tabela 18.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C.....	43
Tabela 19.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV	47
Tabela 20.	Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 HCV	49
Tabela 21.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 5 lub 6 HCV	50
Tabela 22.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C	55
Tabela 23.	Przeciwwskazania do leczenia IFN na podstawie ChPL oraz programu lekowego	56
Tabela 24.	Proponowane wskazania refundacyjne dla SBV w przewlekłym WZW C	57
Tabela 25.	Schematy dawkowania sofosbuviru w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na genotyp HCV.....	58
Tabela 26.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla SBV w leczeniu przewlekłego WZW C.....	58
Tabela 27.	Schemat dawkowania sofosbuviru	62
Tabela 28.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii.....	66
Tabela 29.	Schemat dawkowania sofosbuviru	71
Tabela 30.	Schemat dawkowania preparatu Viekirax (wg. [71]).....	72
Tabela 31.	Schemat dawkowania preparatu Exviera(wg. [78])	73
Tabela 32.	Schemat dawkowania preparatu Olysio (wg. [70])	74
Tabela 33.	Schemat dawkowania preparatu Daklinza (wg. [82]).....	76
Tabela 34.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej	100
Tabela 35.	Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT2/3.....	105
Tabela 36.	Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT4	107
Tabela 37.	Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT5/6.....	108
Tabela 38.	Charakterystyka doniesień naukowych dla SBV w populacji GT1	109
Tabela 39.	Charakterystyka badań klinicznych dla PegIFN α + RBV.....	111

Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2 HCV	113
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV.....	114
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV	116
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT5/6 HCV	117
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	118
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów z GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	119
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	120
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	121
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla porównania schematu SR12 z PLC u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	122
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	123
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.....	124
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV	129
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV	130
Tabela 53.	Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV	131
Tabela 54.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV	131
Tabela 55.	Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT4 HCV	133
Tabela 56.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT4 HCV	133
Tabela 57.	Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT5–6 HCV	135
Tabela 58.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i/lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów z GT5–6 HCV	135
Tabela 59.	Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	136
Tabela 60.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	137
Tabela 61.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	138
Tabela 62.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	138
Tabela 63.	Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	139
Tabela 64.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.....	140

Tabela 65.	Podsumowanie dostępności dowodów naukowych dla populacji docelowej	143
Tabela 66.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SPR12+PR12/36 vs PR48 (badanie PROTON, GT1 HCV)	146
Tabela 67.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PR24 (badanie FISSION, GT2/3 HCV)	147
Tabela 68.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PLC (badanie POSITRON, GT2/3 HCV)	149
Tabela 69.	Wyniki analiza bezpieczeństwa SBV w schematach dwu- i trójlekowych	151
Tabela 70.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	161
Tabela 71.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	172
Tabela 72.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)	198
Tabela 73.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	198
Tabela 74.	Wyniki wyszukiwania w CENTRAL	199
Tabela 75.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej	199
Tabela 76.	yniki wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)	200
Tabela 77.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	201
Tabela 78.	Wyniki wyszukiwania w CENTRAL	203
Tabela 79.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	242
Tabela 80.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	243
Tabela 81.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	244
Tabela 82.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV	245
Tabela 83.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV	246
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV	246
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT5/6 HCV	247
Tabela 86.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	248
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	249
Tabela 88.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	251
Tabela 89.	Działania niepożądane raportowane w badaniu ELECTRON dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych	251
Tabela 90.	Działania niepożądane raportowane w badaniu FUSION dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych	253
Tabela 91.	Działania niepożądane raportowane w badaniu SPARE dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych	256
Tabela 92.	Działania niepożądane raportowane w badaniu QUANTUM dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych	256
Tabela 93.	Działania niepożądane raportowane w badaniu POSITRON dla terapii dwulekowej	257
Tabela 94.	Działania niepożądane raportowane w badaniu FISSION dla terapii dwulekowej	260
Tabela 95.	Działania niepożądane raportowane w badaniu Ruane 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych	262
Tabela 96.	Działania niepożądane raportowane w badaniu VALENCE dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych	263
Tabela 97.	Działania niepożądane raportowane w badaniu Chulanov 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych	265

Tabela 98. Działania niepożądane raportowane w badaniu Esmat 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych	265
Tabela 99. Działania niepożądane raportowane w badaniu PROTON dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych.....	266
Tabela 100. Działania niepożądane raportowane w badaniu ATOMIC dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych.....	267
Tabela 101. Działania niepożądane raportowane w badaniu ELECTRON dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych	270
Tabela 102. Działania niepożądane raportowane w badaniu NEUTRINO dla terapii trójlekowej	271
Tabela 103. Działania niepożądane raportowane w badaniu LONESTAR-2 dla terapii trójlekowej	273
Tabela 104. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	282
Tabela 105. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	282
Tabela 106. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną.....	283
Tabela 107. Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej.....	283
Tabela 108. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	284
Tabela 109. Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	287
Tabela 110. Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C.....	291
Tabela 111. Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	293
Tabela 112. Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	296
Tabela 113. Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C.....	298
Tabela 114. Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	300
Tabela 115. Wytyczne wydane przez Konsensus Brytyjski (UK 2014) dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z WZW C.....	301

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–15.02.2015 [33, 35–51]	32
Wykres 2.	Zapadalność na WZW C w Polsce w latach 1997–2014 [33, 35–40, 42–49, 52]	33
Wykres 3.	Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49]	33
Wykres 4.	Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49, 51]	34
Wykres 5.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	132
Wykres 6.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	134
Wykres 7.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT5–6 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	136
Wykres 8.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów zakażonych GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	137
Wykres 9.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	139
Wykres 10.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii (wyniki porównania pośredniego)	140

19. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Budowa genomu wirusa HCV.....	20
Rysunek 2. Cykl replikacji wirusa HCV [12].....	20
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne I)	90
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne II)	91
Rysunek 5. Schemat badania ATOMIC.....	93
Rysunek 6. Schemat badania ELECTRON.....	94
Rysunek 7. Schemat badania LONESTAR2	94
Rysunek 8. Schemat badania PROTON	95
Rysunek 9. Schemat badania QUANTUM	95
Rysunek 10. Schemat badania Ruane 2014.....	96
Rysunek 11. Schemat badania SPARE	96
Rysunek 12. Schemat badania Chulanov 2014	97
Rysunek 13. Schemat badania Esmat 2014	97
Rysunek 14. Schemat badania FISSION.....	97
Rysunek 15. Schemat badania FUSION.....	98
Rysunek 16. Schemat badania NEUTRINO.....	98
Rysunek 17. Schemat badania POSITRON.....	99
Rysunek 18. Schemat badania VALENCE.....	99
Rysunek 19. Zestawienie badań klinicznych dla SBV włączonych do analizy z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii badań.....	103
Rysunek 20. Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT2 HCV.....	125
Rysunek 21. Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT3 HCV.....	126
Rysunek 22. Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT4 HCV.....	127
Rysunek 23. Zestawienie wartości SVR z poszczególnych badań w populacji pacjentów zarażonych GT6 HCV.....	127

20. ANEKS

20.1. Strategia wyszukiwania

20.1.1. Zapytanie kliniczne I

Tabela 72.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 04 lutego 2015		

Tabela 73.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 04 lutego 2015		

Tabela 74.
Wyniki wyszukiwania w CENTRAL

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 04 lutego 2014		

Tabela 75.
Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	Sofosbuvir and hepatitis Studies With Results: 18
Gilead	Brak możliwości wyszukiwania
FDA	Sofosbuvir: 61
EMA	Sofosbuvir: 20
Towarzystwa gastroenterologiczne/Konferencje	
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Sofosbuvir AND (hcv or hepatitis c): 177
The National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	Sofosbuvir: 43
Clinical Care Options (CCO)	Sofosbuvir AND (hcv or hepatitis c): 52
The 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE	Sofosbuvir: 7
Opracowania wtórne	
CRD	(sofosbuvir AND (hcv or hepatitis c)) IN DARE, HTA: 11
Data przeszukania: 04 lutego 2015r.	

20.1.2. Zapytanie kliniczne II

Tabela 76.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
#17	[REDACTED]	[REDACTED]
#18	[REDACTED]	[REDACTED]
#19	[REDACTED]	[REDACTED]
#20	[REDACTED]	[REDACTED]
#21	[REDACTED]	[REDACTED]
#22	[REDACTED]	[REDACTED]
#23	[REDACTED]	[REDACTED]
#24	[REDACTED]	[REDACTED]
#25	[REDACTED]	[REDACTED]
#26	[REDACTED]	[REDACTED]
#27	[REDACTED]	[REDACTED]
#28	[REDACTED]	[REDACTED]
#29	[REDACTED]	[REDACTED]
#30	[REDACTED]	[REDACTED]
#31	[REDACTED]	[REDACTED]
#32	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#33	[REDACTED]	■
#34	[REDACTED]	■
#35	[REDACTED]	■
#36	[REDACTED]	■
#37	[REDACTED]	■
#38	[REDACTED]	■
#39	[REDACTED]	■
#40	[REDACTED]	■
#41	[REDACTED]	■
#42	[REDACTED]	■
#43	[REDACTED]	■
#44	[REDACTED]	■
#45	[REDACTED]	■
#46	[REDACTED]	■
#47	[REDACTED]	■
#48	[REDACTED]	■
Data przeszukania: 10 lutego 2014		

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	■
#2	[REDACTED]	■
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■
#10	[REDACTED]	■
#11	[REDACTED]	■
#12	[REDACTED]	■
#13	[REDACTED]	■
#14	[REDACTED]	■

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#15	[REDACTED]	■
#16	[REDACTED]	■
#17	[REDACTED]	■
#18	[REDACTED]	■
#19	[REDACTED]	■
#20	[REDACTED]	■
#21	[REDACTED]	■
#22	[REDACTED]	■
#23	[REDACTED]	■
#24	[REDACTED]	■
#25	[REDACTED]	■
#26	[REDACTED]	■
#27	[REDACTED]	■
#28	[REDACTED]	■
#29	[REDACTED]	■
#30	[REDACTED]	■
#31	[REDACTED]	■
#32	[REDACTED]	■
#33	[REDACTED]	■
#34	[REDACTED]	■
#35	[REDACTED]	■
#36	[REDACTED]	■
#37	[REDACTED]	■
#38	[REDACTED]	■
#39	[REDACTED]	■
#40	[REDACTED]	■
#41	[REDACTED]	■
#42	[REDACTED]	■
#43	[REDACTED]	■
#44	[REDACTED]	■
#45	[REDACTED]	■
#46	[REDACTED]	■
#47	[REDACTED]	■
#48	[REDACTED]	■
#49	[REDACTED]	■

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#50	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 10 lutego 2015		

Tabela 78.
Wyniki wyszukiwania w CENTRAL

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
#17	[REDACTED]	[REDACTED]
#18	[REDACTED]	[REDACTED]
#19	[REDACTED]	[REDACTED]
#20	[REDACTED]	[REDACTED]
#21	[REDACTED]	[REDACTED]
#22	[REDACTED]	[REDACTED]
#23	[REDACTED]	[REDACTED]
#24	[REDACTED]	[REDACTED]
#25	[REDACTED]	[REDACTED]
#26	[REDACTED]	[REDACTED]
#27	[REDACTED]	[REDACTED]
#28	[REDACTED]	[REDACTED]
#29	[REDACTED]	[REDACTED]
#30	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#31	[REDACTED]	■
#32	[REDACTED]	■
#33	[REDACTED]	■
#34	[REDACTED]	■
#35	[REDACTED]	■
#36	[REDACTED]	■
#37	[REDACTED]	■
#38	[REDACTED]	■
#39	[REDACTED]	■
#40	[REDACTED]	■
#41	[REDACTED]	■
#42	[REDACTED]	■
#43	[REDACTED]	■
#44	[REDACTED]	■
#45	[REDACTED]	■
#46	[REDACTED]	■
#47	[REDACTED]	■
Data przeszukania: 10.02.2015		

20.2. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy dla SBV

20.2.1. Badania fazy III

Chulanov 2014 [147–149]	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3b, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1 i 3) w populacji rosyjskiej	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1 lub 3); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni.	1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Przeciwskazania do terapii RBV; 3. Nadmierne spożywanie a alkoholu; 4. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 5. Przeszczep narządu w wywiadzie; 6. Inne choroby współtowarzyszące mogące wpłynąć na przebieg badania.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: SVR12, AEs prowadzące do utraty z badania Pozostałe PK: wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo	

Chulanov 2014 [147–149]				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	GT1		GT3	
	SR16	SR24	SR16	SR24
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE
Liczba pacjentów	32	34	30	31
Wiek w latach, średnia [zakres]	41 [19–66]	42 [21–57]	38 [26–61]	40 [26–65]
Odsetek mężczyzn [%]	41%	47%	63%	61%
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd	bd	bd
BMI, średnia [zakres]	27 [19–37]	27 [19–42]	27 [20–42]	26 [20–38]
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	–	bd	–
	1b	100%	97%	–
	3	–	–	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	31%	18%	40%
	Non-CC	69%	82%	60%
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)	6,2 [5,2–7,4]	6,1 [4,7–7,2]	6,2 [4,4–7,3]	6,2 [4,5–7,1]
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	13%	18%	20%
				16%
Interwencja i komparator				
Schemat badania	SBV + RBV (16 tyg.) vs SBV + RBV (24 tyg.); układ równoległy			
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	16 tyg./obserwacja do 40 tyg. 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	TAK; ze stratyfikacją (genotyp HCV, martwica wątroby)			
Kierunek badania	prospektywny			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	NIE			
Utrata z badania (%)	bd			
Testowana hipoteza wyjściowa	bd			
Metoda analizy wyników	ITT			
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 2/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Rosja)			
Sponsor badania	Gilead Sciences			

Esmat 2014 [176, 177]						
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV w przewlekłym WZW C (genotyp 4) w populacji egipskiej						
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia				
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 4 HCV); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii		1. Koinfekcja HIV; 2. Nadmierne spożywanie a alkoholu; 3. Inneprzewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 4. Inne choroby współtowarzyszące mogące wpłynąć na przebieg badania.				
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: SVR12, AEs prowadzące do utraty z badania						
Pozostałe PK: wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji		SR12		SR24		
Wcześniejsze leczenie		NIE	TAK	NIE	TAK	
Liczba pacjentów		25	27	24	27	
Wiek w latach, średnia [zakres]				47%		
Odsetek mężczyzn [%]				67%		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]				bd		
BMI, średnia [zakres]				bd		
Odsetek pacjentów z genotypem		4	100%	100%	100%	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b		CC		19%		
		Non-CC		81%		
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)		bd	bd	bd	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)		Marskość	12%	19%	13%	22%
Interwencja i komparator						
Schemat badania		SBV + RBV (12 tyg.) vs SBV + RBV (24 tyg.); układ równoległy				
Interwencje		SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)				
Kointerwencje		bd				
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12 tyg./obserwacja do 36 tyg. 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.				
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA				
Randomizacja		TAK; ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, martwica wątroby)				
Kierunek badania		prospektywny				
Ukrycie kodu alokacji		bd				
Zaślepienie		NIE				
Utrata z badania (%)		bd				

Esmat 2014 [176, 177]	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 2/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Egipt)
Sponsor badania	Gilead Sciences

FISSION [150–152]	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

1. Wiek: ≥ 18 lat;
2. Przewlekłe WZW C;
3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony co najmniej raz podczas screeningu, a także obecność przeciwciał anti-HCV, HCV RNA, lub oznaczenie genotypu wirusa ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub wykonanie biopsji potwierdzającej zmiany w wątrobie wywołane przewlekłą infekcją
4. Pacjenci wcześniej nieleczeni;
5. BMI ≥ 18 kg/m².

1. Koinfekcja HBV, HIV;
2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;
3. Inne poważne choroby współtowarzyszące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia, zaburzenia drgawkowe, źle kontrolowana cukrzyca);
4. Ostre zapalenie trzustki z podniesionym poziomem lipazy;
5. Przeszczep głównych organów w wywiadzie;
6. Nadużywanie substancji psychoaktywnych;
7. Niekontrolowana choroba tarczycy w wywiadzie lub nieprawidłowy poziom TSH, T3 i/lub T4 podczas screeningu;
8. Poziom neutrofilii < 1500 komórek/mm³ (u pacjentów rasy czarnej < 1250 komórek/mm³), hemoglobiny: < 11 g/dl u kobiet i < 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $\leq 90\ 000$ komórek/mm³ (w przypadku marskości $\leq 75\ 000$ komórek/mm³), kreatyniny $\geq 1,5$ xULN;
9. Szacunkowy GFR (współczynnik przesączu kłębuszkowego) < 60 ml/min/1,73m²;
10. Poziom ALT lub AST ≥ 10 xULN, bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ xULN, albuminy $\leq 3,2$ g/dl;
11. Utrata > 400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;
12. Klinicznie istotna alergia na analogi nukleozydów/nukleotydy;
13. Przyjmowanie środków antyneoplastycznych lub radioterapii w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;
14. Przyjmowanie na 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania interwencji silnych leków z grupy inhibitorów-glikoproteiny;
15. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24 nieskuteczność terapii, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, oporność, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	SR12	PR24	Łącznie	Różnica między gr.
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NS
Liczba pacjentów	256	243	499	NS
Wiek w latach, średnia [zasięg]	48 [20–72]	48 [19–77]	48 [19–77]	NS
Odsetek mężczyzn [%]	67%	64%	66%	NS

FISSION [150–152]					
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		87%	87%	87%	NS
BMI, średnia [zakres]		28 [17–51]	28 [19–52]	28 [17–52]	NS
Odsetek pacjentów z genotypem	1a ^a	1%	–	<1%	NS
	1b ^a	<1%	–	<1%	NS
	2	27%	28%	27%	NS
	3	71%	72%	72%	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	42%	44%	43%	NS
	CT	47%	40%	44%	NS
	TT	10%	16%	13%	NS
	brak danych	1%	<1%	<1%	NS
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,0 (0,8)	6,0 (0,8)	6,0 (0,8)	NS
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)					
	Marskość	20%	21%	20%	NS
Interwencja i komparator					
Schemat badania		SBV + RBV (12 tyg.) vs PegIFNα + RBV (24 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1			
Interwencje		SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz.			
Kointerwencje		bd			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA			
Randomizacja		TAK; centralna w układzie 1:1 ze stratyfikacją (genotyp HCV, poziom HCV RNA oraz martwica wątroby)			
Kierunek badania		prospektywny			
Ukrycie kodu alokacji		TAK, prawidłowe			
Zaślepienie		NIE			
Utrata z badania (%)		97/499 (19%) Opis prawidłowy (29 AEs, 23 niepowodzenie leczenia, 21 utrata z okresu obserwacji, 12 wycofanie zgody, 3 zgon, 2 zmiana leczenia, 7 inne)			
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>non-inferiority</i>			
Metoda analizy wyników		mITT			
Ocena wiarygodności badania		Jadad: 3/5			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Europa, Australia i Nowa Zelandia)			
Sponsor badania		Gilead Sciences			

a) Pacjenci z genotypem 1 zidentyfikowanym w wyniku głębokiego sekwencjonowania po randomizacji, wykluczeni z analizy skuteczności.

FUSION [151, 153–155]				
Randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3) po nieskutecznej terapii IFN.				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Niepowodzenie terapii IFN \pm RBV trwającej ≥ 12 tyg. (IFN α 2a, PegIFN α 2a, IFN α 2b, PegIFN α 2b, IFN alfacon-1); 6. Dokumentacja medyczna zawierająca wystarczającą ilość danych dotyczących wcześniejszej terapii IFN; 7. BMI ≥ 18 kg/m ² ; 8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG; 9. Poziom hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn; $\geq 50\ 000$ komórek/ μ l; 10. INR $\leq 1,5$ xULN; 11. Poziom ALT lub AST ≤ 10 xULN, bilirubiny $\leq 1,5$ xULN, a białki ≥ 3 g/dl; 12. Poziom HbA _{1c} $\leq 10\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min.		1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współwystępujące; 5. Przeszczep narządu w wywiadzie; 6. Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 7. Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie; 8. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę; 9. Przeciwwskazania do stosowania RBV; 10. Stałe przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych; 11. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące zakłócać wchłanianie badanych leków, 12. Nadmierne spożycie alkoholu lub narkotyków; 13. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi; 14. Utrata >400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed badaniem; 15. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem; 16. Znana nadwrażliwość na RBV, badaną interwencję, ich metabolity lub substancje pomocnicze.		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: SVR12				
Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	SR12	SR16	Łącznie	Różnica między gr.
Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK	100%	NS
Liczba pacjentów	103	98	201	NS
Wiek w latach, średnia [zakres]	54 [30–69]	54 [24–70]	54 [24–70]	NS
Odsetek mężczyzn [%]	71%	68%	70%	NS
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	85%	88%	87%	NS
BMI, średnia [zakres]	28 [19–43]	29 [20–44]	28 [19–44]	NS
Odsetek pacjentów z genotypem	1 ^a	3%	3%	NS
	2	35%	33%	NS
	3	62%	64%	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	30%	31%	NS
	CT	51%	57%	NS
	TT	18%	12%	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,67)	6,5 (0,63)	6,5 (0,65)	NS
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	35%	33%	NS

FUSION [151, 153–155]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SBV + RBV (12 tyg.) + PLC (4 tyg.) vs SBV + RBV (16 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub odpowiadające PLC
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 16 tyg./obserwacja do 28 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1; ze stratyfikacją (genotyp HCV, marskość wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	TAK, podwójne, opis niepełny
Utrata z badania (%)	1/201 (<1%); opis prawidłowy (1 AE)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority^b</i>
Metoda analizy wyników	mITT
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Pacjenci z genotypem 1 zidentyfikowanym w wyniku głębokiego sekwencjonowania po randomizacji, wykluczeni z analizy skuteczności;

b) Względem historycznego SVR24 na poziomie 25% oraz w celu wykazania różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR24.

NEUTRINO [150, 151, 178]

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1,4,5 lub 6) potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Wykluczony rozwój HCC; 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub RBV; 7. BMI ≥ 18 kg/m²; 8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG, 9. Poziom neutrofilii ≥ 1500 komórek/mm³ (u pacjentów rasy czarnej ≥ 1000 komórek/mm³), hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $\geq 90\ 000$ komórek/mm³; WBC ≥ 2500 komórek/μl 10. INR $\leq 1,5$xULN; 11. Poziom ALT lub AST ≤ 10xULN, bilirubiny $\leq 1,5$xULN, a białka ≥ 3g/dl; 12. Poziom TSH \leqULN; HbA1c $\leq 10\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współwystępujące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia); 5. W wywiadzie klinicznie istotne choroby siatkówki lub porfiria; 6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków; 7. Nadmierne spożycie a alkoholu lub nałóg narkotykowy; 8. Przeszczep narządu w wywiadzie; 9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę; 10. Przeciwwskazania do stosowania PegIFNα lub RBV w tym znana nadwrażliwość na ich metabolity lub substancje pomocnicze; 11. Utrata >400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania; 12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych; 13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem; 14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SPR12	
Wcześniejsze leczenie	NIE	
Liczba pacjentów	327	
Wiek w latach, średnia [zasięg]	52 [19–70]	
Odsetek mężczyzn [%]	64%	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	79%	
BMI, średnia [zakres]	29 [18–56]	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	69%
	1b	20%
	4	9%
	5	<1%
	6	2%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	29%
	CT	55%
	TT	16%
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,7)	

NEUTRINO [150, 151, 178]	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość 17%
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SBV + RBV + PegIFN; jednoramienne
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg./obserwacja do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	9/327 (3%); opisane prawidłowo (5 AEs, 1 wycofanie zgody, 3 inne)
Testowana hipoteza wyjściowa	>60% pacjentów leczonych SBV + RBV + PegIFNα przez 12 tyg. osiągnie SVR12
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

POSITRON [151, 153, 155–157];

Randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób nietolerujących lub niekwalifikujących się do terapii IFN z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4. Wykluczony rozwój HCC; 5. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 6. Dokumentacja medyczna potwierdzająca: <ol style="list-style-type: none"> a. brak zgody pacjenta na terapię IFN lub b. wystąpienie ≥ 1 chorób współistniejących (m.in. choroby autoimmunologiczne, psychiatryczne, napadowe, rogówki, źle kontrolowana cukrzyca), których przebieg może pogorszyć się po przyjęciu IFN lub c. brak tolerancji IFN, tj. przerwanie leczenia IFN ≤ 12 tyg. z powodu znacznego pogorszenia stanu choroby lub rozwoju: <ol style="list-style-type: none"> i. miejscowych lub ogólnoustrojowych działań niepożądanych, ii. zaburzeń psychiatrycznych; iii. zaburzeń funkcji poznawczych, iv. neuropatii, v. objawów grypopodobnych, vi. zatrucia żołądkowo-jelitowego, vii. trombocytopenii lub neutropenii, viii. zapalenia jelita grubego, niealkoholowego zapalenia trzustki, zaburzeń okulistycznych, ix. choroby autoimmunologicznej; 7. BMI ≥ 18 kg/m², 8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG, 9. Poziom hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn; 10. INR $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; 11. Poziom ALT lub AST $\leq 10 \times \text{ULN}$, bilirubiny $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, a białka ≥ 3 g/dl; 12. Poziom HbA1c $\leq 10\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 5. Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie; 6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków; 7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy; 8. Przeszczep narządu w wywiadzie; 9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę; 10. Przeciwwskazania do stosowania RBV w tym znana nadwrażliwość na metabolity lub substancje pomocnicze; 11. Utrata >400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania; 12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych; 13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem; 14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

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

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SR12	PLC	Łącznie	Różnica między gr.	
Wcześniejsze leczenie	bd	bd	bd	bd	
Liczba pacjentów	207	71	278	NS	
Wiek w latach, średnia [zasięg]	52 [21–75]	52 [28–67]	52 [21–75]	NS	
Odsetek mężczyzn [%]	57%	48%	54%	NS	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	91%	93%	91%	NS	
BMI, średnia [zakres]	28 [18–53]	28 [20–43]	28 [18–53]	NS	
Odsetek pacjentów z genotypem	2	53%	48%	51%	NS
	3	47%	52%	49%	NS

POSITRON [151, 153, 155–157];					
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	47%	41%	45%	NS
	CT	51%	41%	43%	NS
	TT	8%	13%	12%	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,77)	6,3 (0,76)	6,3 (0,77)	NS
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	35%	33%	34%	NS
Interwencja i komparator					
Schemat badania		SBV + RBV (12 tyg.) vs PLC; układ równoległy w schemacie 3:1			
Interwencje		SBV w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)			
Kointerwencje		bd			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12 tyg./obserwacja do 24 tyg.			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA			
Randomizacja		TAK; centralna 3:1 ze stratyfikacją (marskość wątroby)			
Kierunek badania		prospektywny			
Ukrycie kodu alokacji		bd			
Zaślepienie		TAK, podwójne, opis niepełny			
Utrata z badania (%)		10/278 (3%); opis prawidłowy (7 AE, 2 utrata z okresu obserwacji, 1 zgon)			
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników		mITT			
Ocena wiarygodności badania		Jadad: 4/5			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia)			
Sponsor badania		Gilead Sciences			

VALENCE [158–161]	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób z przewlekłym WZV C (genotyp 2/3)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: \geq18 lat; 2. Przewlekłe WZV C (genotyp 2/3); 3. Poziom HCV RNA \geq10 000 IU/ml; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współtowarzyszące lub znaczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; 5. HCC lub inne choroby nowotworowe; 6. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych lub immunomodulujących; 7. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę.

VALENCE [158–161]						
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: SVR12						
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, oporność, bezpieczeństwo						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	GT2		GT3		GT2/3	GT2/3
	SR12	SR12 ^a	SR24 ^a	PLC (12 tyg.)	Łącznie	
Wcześniejsze leczenie	56%	82%	58%	59%	58%	
Liczba pacjentów	73	11	250	85	419	
Wiek w latach, średnia [zasięg]	58 [28–74]	46 [30–59]	48 [19–69]	49 [19–72]	50 [19–74]	
Odsetek mężczyzn [%]	55%	55%	62%	58%	60%	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	89%	100%	94%	95%	93%	
BMI, średnia [zakres]	26 [20–35]	28 [20–44]	25 [17–41]	26 [18–40]	25 [17–44]	
Odsetek pacjentów z genotypem	2	100%	–	–	21%	22%
	3	–	100%	100%	79%	78%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	33%	36%	34%	26%	32%
	CT	56%	36%	52%	58%	53%
	TT	11%	27%	13%	17%	14%
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia	6,5	6,2	6,3	6,5	6,4	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	14%	18%	23%	21%	21%
Interwencja i komparator						
Schemat badania	SBV + RBV (12 tyg/24 tyg. ^a) vs PLC (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 4:1					
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub odpowiadające PLC					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg. ^a					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	TAK; w schemacie 4:1, ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, marskość)					
Kierunek badania	prospektywny					
Ukrycie kodu alokacji	bd					
Zaślepienie	TAK; podwójne; opis prawidłowy					
Utrata z badania (%)	88/419 (21%) Opis prawidłowy (79 decyzja sponsora, 4 wycofanie zgody, 3 AEs, 2 utrata z okresu obserwacji)					
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority (względem PLC)					
Metoda analizy wyników	mITT					

VALENCE [158–161]	
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu badania. Pacjentom z genotypem 3 HCV przedłużono leczenie SBV + RBV do 24 tyg. (z wyjątkiem niewielkiej liczby pacjentów, którzy ukończyli już 12 tyg. terapii w momencie zmiany protokołu (n=11)). Zmianę uzasadniono dostępem do nowych danych, które pojawiły się w trakcie trwania badania, sugerujących iż pacjenci z genotypem 3 uzyskują lepsze wyniki leczenia, gdy trwa ono >12 tyg. Pacjentom z grupy PLC zaproponowano natomiast leczenie alternatywne (mediana okresu przyjmowania PLC – 8 tyg.)

20.2.2. Badania fazy II

ATOMIC [179, 180]						
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z genotypem HCV 1, 4, 5 lub 6						
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C, genotyp: 1, 4, 5 lub 6; 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Poziom HCV RNA $\geq 50\ 000$ IU/ml; 5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.			1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV; 3. BMI $\leq 18\text{kg/m}^2$; 4. Inne poważne choroby współtowarzyszące.			
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: SVR24						
Pozostałe PK: RVR, SVR12, niepowodzenie leczenia, oporność, bezpieczeństwo						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	SPR12	SPR24	SPR12 +S \pm R12	Łącznie	Różnica między gr.	
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	NS	
Liczba pacjentów	52	125	155	332	n/d	
Wiek w latach, średnia (SD)	51 (9,8)	50 (11)	50 (10,8)	50,2 (10,7)	NS	
Odsetek mężczyzn [%]	67%	58%	68%	64%	NS	
Odsetek pacjentów rasy innej niż czarna [%]	96%	86%	90%	89%	NS	
BMI, średnia (SD)	27,2 (4,6)	27,6 (5,0)	28,4 (4,6)	27,9 (4,8)	NS	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	77%	68%	75%	73%	bd
	1b	23%	19%	25%	23%	bd
	4	–	9%	–	3%	bd
	5	–	0	–	–	
	6	–	4%	–	2%	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	25%	29%	25%	27%	NS
	CT	64%	50%	57%	55%	NS
	TT	12%	21%	18%	18%	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,7)	6,3 (0,7)	6,4 (0,8)	6,4 (0,7)	NS	

ATOMIC [179, 180]						
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Brak lub minimalne	17%	11%	13%	13%	bd
	Włóknienie wrotne	69%	74%	64%	69%	bd
	Włóknienie przęsłowe	14%	14%	15%	14%	bd
Interwencja i komparator						
Schemat badania	SBV + PegIFN α + RBV (12/24 tyg.) vs SBV + RBV + PegIFN α (12 tyg.) + SBV \pm RBV (12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:2:3 ^a					
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg) PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz.					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 lub 24 tyg./obserwacja odpowiednio do 36–48 tyg.					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa, ze stratyfikacją : polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA) ^b					
Kierunek badania	kierunek prospektywny					
Ukrycie kodu alokacji	TAK, prawidłowe					
Zaślepienie	NIE					
Utrata z badania (%)	47/332 (14%) opis niepełny (24 AEs, 7 utrata z okresu obserwacji, 2 decyzja sponsora, 2 wycofanie zgody, 12 inne)					
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> ^c					
Metoda analizy wyników	mITT/PP					
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 3/5					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Portoryko)					
Sponsor badania	Gilead Sciences					

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

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

c) Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy interwencjami.

ELECTRON [162–166]

Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w trzech oddzielnych schematach:

Kohorta A: badanie randomizowane otwartej próby wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem HCV 2/3

Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów wcześniej leczonych z genotypem HCV 2/3

Kohorta C: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem HCV 3

Kohorta D: badanie jednoramienne otwartej próby wśród wcześniej leczonych pacjentów z genotypem HCV 1

Kohorta E: badanie jednoramienne otwartej próby wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem HCV 1

Kryteria włączenia**Kryteria wykluczenia**

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 19; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3; 3. Poziom HCV RNA $\geq 50\,000$ IU/ml; 4. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV. |
|---|---|

Oceniane punkty końcowe

eRVR, RVR, EOT, SVR4, SVR8, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Kohorta A (G2/3)					Różnica między gr.	Kohorta B	Kohorta C	Kohorta D	Kohorta E
	SR12	SPR4 + SR8	SPR8 + SR4	SPR12	Łącznie		(GT2/3)	(GT3)	(GT1 – TE)	(GT1 – TN)
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
Liczba pacjentów	10	9	10	11	40	bd	25	10	10	25
Wiek w latach, średnia (SD)	47 (6,0)	47 (10,2)	49 (9,9)	46 (6,3)	47,5 [29–66] ^a	bd	53 (7,9)	39 (8,9)	48 (10,4)	48 (11,4)
Odsetek mężczyzn [%]	80%	56%	50%	82%	68%	bd	76%	70%	70%	60%
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	70%	44%	80%	82%	70%	bd	68%	90%	90%	80%
BMI, średnia [zakres]	28 [24–36]	26 [21–32]	25 [18–33]	24 [21–28]	25,7 [18–36]	bd	26,8 [19,2–40,0]	bd	28,1 [19,5–35,7]	25,6 [19,3–37,6]

ELECTRON [162–166]											
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	–	–	–	–	–	n/d	–	–	90%	88%
	1b	–	–	–	–	–	n/d	–	–	10%	12%
	2	40%	33%	40%	36%	38%	bd	24%	–	–	–
	3	60%	67%	60%	64%	63%	bd	76%	100%	–	–
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	50%	44%	40%	36%	43%	bd	44%	40%	20%	44%
	CT	40%	44%	40%	45%	43%	bd	48%	50%	50%	48%
	TT	10%	11%	20%	19%	14%	bd	8%	10%	30%	8%
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia [zakres]		6,7 (0,42)	6,6 (0,52)	6,4 (0,57)	6,3 (0,76)	bd	bd	6,5 (0,66)	6,2 (0,96)	6,8 (0,55)	6,1 (0,75)
Stopień zwłóknienia wątroby (%pacjentów)	Brak lub minimalne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Włóknienie wrotne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Włóknienie przęsłowe	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator											
Schemat badania	Kohorta A: SBV + RBV vs SBV + RBV + PegIFN α (4/8/12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:1:1:1										
	Kohorta B/C/D/E: SBV + RBV jednoramienne										
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg) \pm PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz. Kohorta C: RBV w dawce podzielonej 800 mg										
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie metadonu jako terapii podtrzymującej										

ELECTRON [162–166]**Kohorta A:**

Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	1. SBV + RBV: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.
	2. SBV + RBV: 12 tyg. (w tym 4 tyg PegIFN)/obserwacja do 36 tyg.
	3. SBV + RBV: 12 tyg. (w tym 8 tyg PegIFN)/obserwacja do 36 tyg.
	4. SBV + RBV + PegIFN: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.

Kohorta B/C/D/E:
12 tyg./ obserwacja do 36 tyg.

Metodyka

	Kohorta A (GT2/3)	Kohorta B (GT2/3)	Kohorta C (GT3)	Kohorta D (GT1)	Kohorta E (GT1)
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	IVA	IVA	IVA	IVA
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1:1:1; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28b		NIE	NIE	NIE
Kierunek badania	prospektywny				
Ukrycie kodu alokacji	bd	n/d	n/d	n/d	n/d
Zaślepienie	NIE				
Utrata z badania (%)	0/40 (0%)	0/25 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/25 (0%)
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej ka kulacji próby				
Metoda analizy wyników	ITT				
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 3/5	NICE: 5/8	NICE: 4/8	NICE: 5/8	NICE: 5/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)				
Sponsor badania	Gilead Sciences				

SR_L12 – SBV + RBV w niskiej dawce przyjmowane w skojarzeniu przez 12 tyg.

W charakterystyce badania ELECTRON nie uwzględniono grupy pacjentów z genotypem G2/3 stosujących SBV w monoterapii oraz stosujących SBV przez okres 8 tyg.

a) Średnia [zakres]

LONESTAR2 [167–169]			
Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3)			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewłokłe WZW C (genotyp 2/3); 3. Wcześniejsza terapia WZW C; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Wyniki badań laboratoryjnych we wcześniej ustalonych przedziałach.		1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące 4. Nadmierne spożycie a alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy; 5. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: SVR12			
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji			
	GT2	GT3	Łącznie
Cecha populacji	SPR12	SPR12	SPR12
Wcześniejsze leczenie	TAK (PegIFN α + RBV)	TAK (PegIFN α + RBV)	TAK (PegIFN α + RBV)
Liczba pacjentów	23	24	47
Wiek w latach, średnia [zasięg]	58 [46–72]	54 [39–64]	56 [39–72]
Odsetek mężczyzn [%]	61%	75%	68%
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	96%	96%	96%
BMI, średnia [zakres]	32 [21–45]	31 [21–53]	31 [21–53]
Odsetek pacjentów z genotypem	2	100%	–
	3	–	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	43%	29%
	CT	44%	63%
	TT	13%	8%
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,7)	6,0 (0,6)	6,2 (0,7)
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	61%	50%
			55%
Interwencja i komparator			
Schemat badania	SBV + RBV + PegIFN; jednoramienne		
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg) PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg./obserwacja do 24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA		
Randomizacja	NIE		
Kierunek badania	prospektywny		

LONESTAR2 [167–169]	
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaslepienie	NIE
Utrata z badania (%)	3/47 (6%); opisane prawidłowo (1 AE, 1 utrata z okresu obserwacji, 1 przerwanie leczenia)
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

PROTON [170–172]	
<p>Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w dwóch oddzielnych schematach: Kohorta A: badanie randomizowane, podwójne zaslepienie wśród pacjentów z genotypem 1 HCV Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów z genotypem 2/3 HCV</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

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

1. Marskość wątroby;
2. Koinfekcja HBV, HIV;
3. Choroby psychiczne;
4. Choroby układu oddechowego lub serca;
5. Zaburzenia napadowe;
6. Inne poważne choroby współtowarzyszące.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bezpieczeństwo

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

Charakterystyka populacji							
Cecha populacji	Kohorta A (GT1)			Różnica między gr.	Kohorta B (GT2/3)		
	SPR12 + PR12	PR48	Łącznie		SPR12		
					G2	G3	Łącznie
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	n/d	NIE	NIE	NIE
Liczba pacjentów	47	26	73	bd	15	10	25
Wiek w latach, średnia (SD)	51,4 (9,4)	48,6 (9,4)	50,4 (9,4)	NS	51 (bd)	41 (bd)	47,2 (11,1)
Odsetek mężczyzn [%]	45%	73%	55%	bd	53%	80%	64%
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	78%	80%	79%	bd	bd	bd	80%
BMI, średnia (SD)	26,8 (4,5)	28,6 (4,1)	27,4 (4,4)	bd	29,8 (bd)	26,2 (bd)	28,6 (4,8)

PROTON [170–172]								
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	74%	77%	75%	bd	–	–	–
	1b	26%	23%	25%	bd	–	–	–
	2	–	–	–	–	100%	–	60%
	3	–	–	–	–	–	100%	40%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	38%	42%	40%	bd	27%	30%	28%
	CT	40%	42%	41%	bd	bd	bd	68%
	TT	21%	15%	19%	bd	bd	bd	4%
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,4 (0,8)	6,5 (0,8)	6,4 (0,8)	bd	6,4 ^a	5,6 ^a	6,1 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Brak lub minimalne	15%	12%	14%	bd	bd	bd	28%
	Włóknienie wrotne	81%	81%	81%	bd	bd	bd	72%
	Włóknienie przęsłowe	4%	8%	5%	bd	bd	bd	0
Interwencja i komparator								
Schemat badania	Kohorta A: SBV + PegIFN α + RBV vs PLC+ PegIFN α + RBV; układ równoległy, schemat 2:1							
	Kohorta B: SBV + PegIFN α + RBV jednoramienne							
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75 kg)							
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie leków stymulujących proces hemopoetyczny po 12 tyg. trwania badania							
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Kohorta A: Okres interwencji zależny od wyników leczenia							
	1. SBV + PegIFN α + RBV podawane 12 tyg. + 12 tyg. PegIFN α + RBV u pacjentów z eRVR/ obserwacja do 48 tyg. 2. SBV + PegIFN α + RBV podawane 12 tyg. + 36 tyg. PegIFN α + RBV u pozostałych pacjentów/ obserwacja do 48 tyg. 3. PLC + PegIFN α + RBV podawane przez 48 tyg./ obserwacja do 72 tyg.							
	Kohorta B: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.							
Metodyka								
	Kohorta A (GT1)				Kohorta B (GT2/3)			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				IVA			
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA)				NIE			
Kierunek badania	kierunek prospektywny							
Ukrycie kodu alokacji	TAK, prawidłowe				n/d			
Zaślepienie	TAK, podwójne, prawidłowe				brak			
Utrata z badania (%)	16/76 (22%) opisane prawidłowo (6 AEs, 2 utrata z okresu obserwacji, 1 wycofanie zgody na badanie, 7 inne)				1/25 (4%) opisane prawidłowo (utrata z okresu obserwacji)			

PROTON [170–172]		
Testowana hipoteza wyjściowa	superiority	n/d
Metoda analizy wyników	mITT	ITT
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 5/5	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Gilead Sciences	

W charakterystyce badania PROTON nie uwzględniono grupy pacjentów z genotypem GT1 zrandomizowanych do SBV w dawce 200 mg
a) Mediana.

QUANTUM [173–175]	
Wieloośrodkowe badanie fazy 2 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem GS-0938 u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 50\ 000$ IU/ml; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 5. Poziom neutrofilii ≥ 1500 komórek/mm ³ (u pacjentów rasy czarnej > 1250 komórek/mm ³), hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $\geq 50\ 000$ komórek/mm ³ .	1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: RVR, SVR4, oporność, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	SR12	SR24	Łącznie	Różnica między gr.	
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NS	
Liczba pacjentów	25	25	50	NS	
Wiek w latach, średnia [zasięg]	50 [36–60]	51 [22–69]	50,5 [22–69]	bd	
Odsetek mężczyzn [%]	52%	60%	56%	bd	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	76%	84%	80%	bd	
BMI, średnia [zakres]	27 [19–37]	28 [20–40]	27,5 [19–40]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	60%	60%	60%	bd
	1b	16%	16%	16%	bd
	2	8%	12%	10%	bd
	3a	16%	12%	14%	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	24%	24%	24%	bd
	Non-CC	76%	76%	76%	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	4%	8%	6%	bd

QUANTUM [173–175]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SBV + RBV (12 tyg.) vs SBV + RBV (24 tyg.); układ równoległy
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1; ze stratyfikacją (genotyp HCV, poziom HCV RNA, martwica wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	TAK, podwójne, prawidłowe
Utrata z badania (%)	Opis niepełny (1 AE)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Portoryko)
Sponsor badania	Gilead Sciences

W charakterystyce badania QUANTUM nie uwzględniono grup pacjentów przyjmujących SBV w skojarzeniu z GS-0938 oraz GS-0938 w monoterapii.

Ruane 2014 [181–184]						
Jednoośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób egipskiego pochodzenia z przewlekłym WZW C (genotyp 4)						
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: ≥ 18 lat;			1. Koinfekcja HIV;			
2. Przewlekłe WZW C (genotyp 4);			2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;			
3. Egipska narodowość (tylko urodzeni w Egipcie, udokumentowane pochodzenie egipskie obojga rodziców);			3. Inne poważne choroby współtowarzyszące;			
4. BMI ≥ 18 kg/m ²			4. Nadmierne spożycie alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy.			
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: SVR12						
Pozostałe PK: SVR4, SVR24, RVR, EOT, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, bezpieczeństwo						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	SR12		SR24		Łącznie	Różnica między gr.
Wcześniejsze leczenie, odsetek pacjentów (%)	NIE (45%)	TAK (55%)	NIE (48%)	TAK (52%)	NIE (47%) TAK (53%)	bd
Liczba pacjentów	14	17	14	15	60	bd
Wiek w latach, średnia [zakres]	53 [26–69]	54 [32–72]	52 [27–75]	57 [38–68]	54 [26–75]	bd
Odsetek mężczyzn [%]	57%	82%	36%	93%	68%	bd

Ruane 2014 [181–184]								
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		–	–	–	–	–	–	
BMI, średnia [zakres]		29,2 [21,3–34,5]	28,1 [23,6–34,2]	30,9 [19,9–42,3]	29,6 [20,9–39,5]	29,4 [19,9–42,3]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem		4	100%	100%	100%	100%	bd	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b		CC	21%	6%	43%	0%	17%	bd
		Non-CC	79%	94%	57%	100%	83%	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia [zakres]		5,7 [4,7–6,5]	6,2 [4,9–7,0]	5,9 [4,3–7,2]	6,1 [5,1–6,7]	6,0 [4,3–7,2]	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)		Marskość	21%	24%	21%	27%	23%	bd
Interwencja i komparator								
Schemat badania		SBV + RBV (12 tyg.) vs SBV + RBV (24 tyg.)						
Interwencje		SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75 kg)						
Kointerwencje		bd						
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.						
Metodyka								
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA						
Randomizacja		TAK; w schemacie 1:1; ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, martwica wątroby)						
Kierunek badania		prospektywny						
Ukrycie kodu alokacji		Opis prawidłowy						
Zaślepienie		NIE						
Utrata z badania (%)		2/60 (3%); opis prawidłowy (2 utrata z okresu obserwacji)						
Testowana hipoteza wyjściowa		Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej ka kulacji próby						
Metoda analizy wyników		ITT						
Ocena wiarygodności badania		Jadad: 3/5						
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (USA)						
Sponsor badania		Gilead Sciences						
SPARE [185]								
Jednośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SBV u osób z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z genotypem 1 HCV obarczonych czynnikami złej prognozy, przeprowadzone w dwóch schematach:								
Kohorta A: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym stopniem zwłóknienia wątroby								
Kohorta B: badanie randomizowane, otwartej próby wśród pacjentów z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby								

SPARE [185]						
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
1. Przewlekłe WZW C (potwierdzone w biopsji wątroby), genotyp 1; 2. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 3. Poziom neutrofilii ≥ 750 komórek/ μ l, hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $\geq 50 000$ komórek/ μ l.			1. Koinfekcja HBV, HIV.			
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: SVR24						
Pozostałe PK: eRVR, RVR, SVR2, SVR4, SVR8, SVR12, poprawa histologiczna, oporność, bezpieczeństwo						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	Kohorta A		Kohorta B		Różnica między gr.	
	SR24	SR24	SR _L 24	Łącznie		
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	NS	
Liczba pacjentów	10	25	25	50	NS	
Wiek w latach, mediana [IQR]	54 [50–57]	54 [51–56]	55 [48–59]	bd	NS	
Odsetek mężczyzn [%]	40%	76%	56%	66%	NS	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	10%	20%	8%	14%	NS	
BMI, mediana [IQR]	26 [26–34]	28 [25–31]	30 [27–37]	bd	NS	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	60%	80%	64%	72%	NS
	1b	40%	20%	36%	28%	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	33%	16%	16%	16%	NS
	Non-CC	67%	84%	84%	84%	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], mediana [IQR]	6,8 [6,0–7,1]	6,2 [5,4–6,4]	6,1 [5,5–6,3]	bd	NS	
Stopień zwłóknienia wątroby w skali Knodella (% pacjentów)	0–1	90%	76%	72%	74%	NS
	3–4	10%	24%	28%	26%	NS
Interwencja i komparator						
Schemat badania	Kohorta A: SBV + RBV (dawkowana w zależności od masy ciała); jednoramienne					
	Kohorta B: SBV + RBV (dawkowana w zależności od masy ciała) vs SBV + RBV (niska dawka); układ równoległy, schemat 1:1					
Interwencje	SBV w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg) lub RBV w dawce niskiej (600 mg QD)					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg/obserwacja do 48 tyg.					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA		IIA			
Randomizacja	NIE		TAK; metoda prawidłowa (blokowa, schemat 1:1)			

SPARE [185]			
Kierunek badania	prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	n/d	bd	
Zaślepienie	NIE	NIE	
Utrata z badania (%)	1/10 (10%) opisane prawidłowo (utrata z okresu obserwacji)	opisane prawidłowo (3 przerwanie leczenia, 2 utrata z okresu obserwacji)	5/50 (10%)
Testowana hipoteza wyjściowa	n/d	<i>Superiority^a</i>	
Metoda analizy wyników	ITT/PP	ITT/PP	
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8	Jadad: 3/5	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	Grant naukowy National Cancer Institute, National Institutes of Health		

Badanie zostało wykorzystane wyłącznie do analizy bezpieczeństwa.

a) Badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi SR₂₄ nad SR₁₂₄ w odniesieniu do wczesnej odpowiedzi wirusologicznej

20.2.3. Badania dla PegIFN α wykorzystane w porównaniu pośrednim

Interwencja, komparator, populacja

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata) ^a	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml] ^a
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
PegIFNα + RBV vs rIFNα + RBV										
	PR48(α 2a)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		453	1 (66)	12	42,8 (10,1)	72	119 (26)	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
					2 (12)					
					3 (19)					
					4 (3)					
					Inne (<1)					
Fried 2002 [186]	rIR48(α 2b)	Terapia dwulekowa rekombinowanym IFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (rIFN α 2b w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)	TN	444	1 (64)	12	42,3 (9,6)	73	154 (35)	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
					2 (14)					
					3 (19)					
					4 (2)					
					Inne (<1)					
	P48(α 2a)	Monoterapia PegIFN α 2a przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg.)		224	1 (64)	15	42,4 (8,9)	67	78 (35)	5,9 (7,4) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
					2 (17)					
					3 (14)					
					4 (4)					
					Inne (<1)					
Gad 2008 [187]	PR48(α 2b)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tyg., RBV w dawce 1000 mg)	TN	79	4(100)	17	40,2 (8,6)	77	bd	5,5 ^b (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
Manns 2001 [188]	rIR48(α 2b)	Terapia dwulekowa rekombinowanym IFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (rIFN α 2b w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu RBV w dawce 1000 mg)		81		17	38,9 (8,2)	78		5,5 ^b (bd)
	PR48(α 2b)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tyg., RBV w dawce 800 mg)		511	1 (68) 2/3 (29) 4/5/6 (3)		43 [21–68]	63		
	PR4 + P _{LD} R44(α 2b)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2b w dawce 0,5 μ g/kg + RBV przez 44 tyg. (PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tyg. przez 4 tyg., potem redukcja dawki do 0,5 μ g/kg/tyg., RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		514	1 (68) 2/3 (30) 4/5/6 (2)		44 [22–67]	67		
			TN			1 (68) 2/3 (29)	5-7		bd	bd
	rIR48(α 2b)	Terapia dwulekowa rekombinowanym IFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (rIFN α 2b w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		505	4/5/6 (3)		43 [22–68]	67		

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata) [*]	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml] [*]				
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)												
PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV														
Ascione 2010 [189]	PR48(α2a) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4).	TN	160	1 (56)	21	51,3 (10,3)	51	4 (3)	5,8 ^b (bd)				
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)			2 (31)									
		3 (11)												
		4 (3)												
PR48(α2b) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg.	160	1 (58)	16	48,9 (11,3)	59	22 (14)	5,8 ^b (bd)						
	(PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		2 (31)											
	3 (11)													
	4 (1)													
Kamal 2011 [190]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg.	TN	109	4 (100)	bd	41,8 (7,6)	54	bd	5,9 ^b (bd)				
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)												
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg.									108	41,0 (7,5)	44	5,9 ^b (bd)
		(PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg., RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)												

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
Rumi 2010 (MIST) [125, 191]	PR48(a2a) ^a	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4).	TN	212	1 (43)	20	51,6 (12)	60	46 (22)	6,4 (bd)
		(PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)			2 (33)					
	PR48(a2b) ^a	Terapia dwulekowa PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4).			3 (16)					
		(PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tyg., RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 800 mg w dawce podzielonej u pacjentów <65kg; 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów 65–85kg, 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 85kg)			4 (9)					
Scotto 2008 [195]	PR48(a2a)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg.	TE	71	1 (63)	18	45,9 (9,3)	59	17 (24)	6,38 (bd)
		(PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV: 15 mg/kg/dzień)			2 (8)					
	PR48(a2b)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg.			3 (11)					
		(PegIFN α 2b: 1,5 mg/kg/tyg. RBV: 15 mg/kg/dzień)			4 (17)					
PegIFNα + RBV vs DAA										
Dore 2015 [192, 193]	PR24(a2a)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV z dodatkiem placebo przez 24 tyg.	TN	51	2 (47)	8 (16)	[20–63]	53	9 (18)	6,6 (0,6)
		(PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce 800 mg)			3 (53)					

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata) ^a	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml] ^a
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
D ₆₀ 12PR12/24(α2a)		Terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie kontynuacja terapią dwulekową PegIFNα2a + RBV z dodatkami placebo przez 12 tyg.		50	2 (48)	7 (14)	[28–64]	64	5 (10)	6,4 (0,8)
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce 800 mg DTV: 60 mg)			3 (52)					
D ₆₀ 16PR16/24(α2a)		Terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 16 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie kontynuacja terapią dwulekową PegIFNα2a + RBV z dodatkami placebo przez 8 tyg.		50	2 (46)	4 (8)	[25–67]	74	6 (12)	6,6 (0,6)
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce 800 mg DTV: 60 mg)			3 (54)					
FISSION [150–152]	PR24(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg.		243	2 (28)	21	48 [19–77] ^b	64	75 (31)	6 (0,8)
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce 800 mg)			3 (72)					
SR12		Terapia dwulekowa SBV + RBV przez 12 tyg.	TN	256	2 (27)	20	48 [20–72] ^b	67	18 (7)	6 (0,8)
		SBV: 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)			3 (71)					
Hezode 2014 [194]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV z dodatkami placebo przez 48 tyg.	TN	78	1 (92)	10	51 [25–66] ^b	71	41 (53)	6,4 (bd)
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)			4 (8)					

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp (% pts)	Marskość [% pts]	Wiek (lata) ^a	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml] ^c
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
D ₂₀ PR12 + D ₂₀ PR12/ PR12(α2a)		Terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. lub dwulekowa PegIFNα2a + RBV z dodatkiem placebo przez 12 tyg.			1 (93)					
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg, DTV: 20 mg)	159	4 (7)	8	51 [22–70] ^b	67	31 (20)	6,5 (bd)	
D ₆₀ PR12 + D ₆₀ PR12/ PR12(α2a)		Terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie terapia trójlekowa DTV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. lub dwulekowa PegIFNα2a + RBV z dodatkiem placebo przez 12 tyg.			1 (92)					
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg, DTV: 60mg)	158	4 (8)	5	50 [18–67] ^b	65	35 (22)	6,5 (bd)	
					3 (54)					

*Średnia (SD) [zakres]; LD-low dose

a) Czas terapii uzależniony od genotypu wirusa, pacjenci z GT2/3 leczeni 24 tyg;

b) Mediana [zakres];

c) Mediana (rozstęp międzykwartyłowy)

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania, oceniane punkty końcowe

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
PegIFNα + RBV vs rIFNα + RBV			
Fried 2002 [186]	1) dorośli 2) uprzednio nieleczeni interferonem; 2) ≥2000 kopi/ml HCV RNA w osoczu (zgodnie z testem PCR); 3) stężenie ALT > ULN w ciągu ostatnich 6 mies. przed włączeniem do badania; 4) biopsja wątroby potwierdzająca obecność przewlekłego WZW C.	1) neutropenia (<1500 neutrofilów/mm ³); 2) trombocytopenia (<90000 płytek krwi/mm ³); 3) anemia (stężenie hemoglobiny <12 g/dl – kobiety, <13 g/dl – mężczyźni); 4) zakażenie HIV; 5) niewyrównana czynność wątroby; 6) stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 x ULN; 7) słabo kontrolowane zaburzenia psychiczne; 8) uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu roku przed włączeniem do badania; 9) istotne współwystępujące schorzenia.	<u>Skuteczność</u> : SVR24, odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii <u>Bezpieczeństwo</u> : AE, SAE, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
Gad 2008 [187]	1) TN; 2) WZW C GT 4; 3) HCV RNA wykrywalne i podwyższone ALT w ciągu ostatnich 6 mies.; 4) biopsja wątroby wykonana w przeciągu 18 mies. przed przystąpieniem do badania, potwierdzająca przewlekłe WZW C.	1) inne niż WZW C choroby wątroby (w tym WZW-B); 2) niewyrównana marskość wątroby; 3) spożywanie alkoholu w ilości >50g/dzień wśród mężczyzn i >40 g/dzień wśród kobiet; 4) uzależnienie od narkotyków; 5) AFP >50 ng/ml, hemoglobina <11 g/dl; 6) choroby psychiatryczne, zaburzenia napadowe, choroby układu krążenia, źle kontrolowana cukrzyca, choroby autoimmunologiczne; 6) kobiety w ciąży.	<u>Skuteczność</u> : SVR24, poziom ALT, zmiany histologiczne, stosowanie się do zaleceń (adherence).
Manns 2001 [188]	1) TN, 2) Wykrywalne HCV RNA w surowicy; 3) Biopsja wykonana 1 rok przed włączeniem do badania potwierdzająca diagnozę przewlekłej infekcji HCV; 4) Podwyższone ALT w surowicy (>43IU/l mężczyźni i >34IU kobiety), 5) Minimalne wartości parametrów laboratoryjnych: Hb 120g/l kobiety i 130g/l mężczyźni; białe krwinki 3*10 ⁹ /l; neutrofile 1,5*10 ⁹ /l; płytki krwi 100*10 ⁹ /l; bilirubina, a bumina i kreatynina w normie.	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Stężenie α-fetoproteiny w surowicy >50μg/l; 3) Koinfekcja HIV; 4) Po transplantacji organu; 4) Choroba wątroby z przyczyn innych niż infekcja HCV; 5) Choroba psychiczna w wywiadzie; 6) Zaburzenie napadowe; 7) Choroba układu krwionośnego; 8) Hemoglobinopatie; 9) Hemofilia; 10) Niekontrolowana cukrzyca; 11) Choroba autoimmunologiczna; 12) Niezdolni do stosowania antykoncepcji.	<u>Skuteczność</u> : SVR24, poziom ALT, zmiany histologiczne <u>Bezpieczeństwo</u> : AE, SAE.

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
PegIFNα2a + RBV vs PegIFNα2b + RBV			
Ascione 2010 [189]	1) wiek ≥18 lat; 2) przewlekłe WZW C; 3) nieleczeni interferonem; 3) wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu; 4) poziom ALT >1,5 x ULN przez ≥6 mies.; 5) biopsja wątroby wykonana w ciągu ostatnich 12 mies. przed rozpoczęciem badania i oceniona wg kryteriów Scheuera; 6) kobiety: z negatywnym wynikiem testu ciąży, stosujące antykoncepcję podczas terapii i 6 mies. po jej zakończeniu; 7) co najmniej 6 mies. okres abstynencji alkoholowej	1) Hb <120 g/l; 2) liczba neutrofilii <1,5 x 10 ⁹ /l lub liczba płytek krwi <70 x10 ⁹ /l; 3) nieprawidłowy poziom kreatyniny w surowicy; 4) HBsAg (+) i Ab anti-HIV podczas skriningu; 5) inne przyczyny choroby wątroby; 6) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 7) klinicznie istotna depresja lub inne psychiczne zaburzenia; 8) rak; 9) ciężka choroba serca, nerek lub płuc; 10) niekontrolowana cukrzyca lub poważne nadciśnienie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym retinopatia.	<u>Skuteczność:</u> SVR24, EVR, ETR, nawrót <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
Kamal 2011 [190]	1) wiek 18–60 lat; 2) uprzednio nieleczone terapią interferonową, zakażenie WZW C, GT 4; 3) poziom ALT przynajmniej 2 x ULN przez ostatnie 6 mies.; 4) pozytywny wyn k na obecność przeciwciał WZW C (wykryty przez enzymatyczny test immunosorpcyjny); 5) HCV RNA wykrywalne (przez PCR); 6) udokumentowane biopsją wykonaną ostatnim roku, przewlekłe WZW C.	1) TE (IFNα); 2) choroby wątroby inne niż WZW C (w tym WZW-A, WZW-B, autoimmunologiczne choroby wątroby, choroby wątroby związane z a kohelem lub narkotykami, niewyrównana czynność wątroby); 3) zakażenie schistosomatozą lub HIV; 4) leukocyty <3000 komórek/mm ³ , neutropenia (<1 500 komórek/mm ³), hemoglobina <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn, trombocytopenia (<90 000 komórek/mm ³), kreatynina 1,5 x ULN; 4) przeszczep organów, choroby złośliwe, ciężkie choroby układu krążenia lub oddechowego, niestabilna czynność tarczycy, ciężka depresja lub choroby psychiatryczne, uzależnienie od substancji; 5) kobiety w ciąży lub karmiące; 6) BMI >30 kg/m ² ; 7) wrażliwość na leki stosowane w badaniu lub terapię środkami immunomodulującymi w ostatnich 6 mies.; 8) brak zgody na stosowanie form kontroli urodzeń podczas badani	<u>Skuteczność:</u> SVR24, RVR, cEVR, pEVE, ETR; odpowiedź biochemiczna, odpowiedź histologiczna, jakość życia (wg SF-36v2 i CLDQ) <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, wyniki badań laboratoryjnych.
Rumi 2010 (MIST) [125, 191]	1) wiek 18–70 lat; 2) wykrywalne HCV RNA; 3) ALT powyżej normy, 3) biopsja wątroby potwierdzająca WZW C w przebiegu poprzednich 24 mies.; 4) pacjenci uprzednio nieleczeni.	1) prawidłowy wyn k ALT, hemoglobina ≤12 g/dl u kobiet i ≤13 g/dl u mężczyzn, białe krwinki ≤2,5 x 10 ³ komórek/mm ³ , neutrofile ≤1,5 x 10 ³ komórek/mm ³ , kreatynina >1,5 x ULN; 2) inne, współistniejące choroby wątroby; 3) zakażenie HIV; 4) choroby autoimmunologiczne; 4) przeciwwskazania do stosowania PegIFN lub RBV.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 <u>Bezpieczeństwo:</u> SAE związane z leczeniem, depresja, wyniki badań laboratoryjnych.

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Scotto 2008 [195]	<p>1) ALT >2 x ULN przynajmniej 3 razy w ciągu ostatnich 3 mies.; 2) HCV RNA wykrywalne i mierzalne za pomocą qPCR; 3) Biopsja wątroby, wykonana w przeciągu 1 roku przed włączeniem do badania, potwierdzająca przewlekłe WZW C zgodne z klasyfikacją Knodella; 4) Niestosowanie terapii antywirusowej i / lub immunosupresyjnej w przeciągu 6 mies. przed włączeniem do badania; 5) Zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcji podczas całego okresu badania; 6) Wyniki testów laboratoryjnych: hemoglobina ≥ 13 g/dl u mężczyzn i ≥ 12 g/dl u kobiet, białe krwinki ≥ 4000 komórek/mm³, neutrofile ≥ 1800 komórek/mm³, płytki krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, AFP <50 μg/ml; 7) USG jamy brzusznej wykonane w przeciągu 3 mies. przed skринingiem, wykluczające obecność raka wątrobowokomórkowego.</p>	<p>1) Inne niż WZW C choroby wątroby (w tym WZW-B, choroba Wilsona, niedobór α-1 antytrypsyny, hemochromatoza, autoimmunologiczne choroby wątroby, jatrogenne i dysmetaboliczne choroby wątroby); 2) Zakażenie HIV; 3) Uzależnienie od narkotyków; 4) Obecne w wywiadzie czynniki kliniczne (np. epilepsja, ciężka depresja) i / lub społeczne; 5) W wywiadzie niewyrównana czynność wątroby (np. wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia); 6) kobiety w ciąży lub karmiące.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24, trwała odpowiedź biochemiczna <u>Bezpieczeństwo:</u> AE</p>
PegIFNα + RBV vs DAA			
Dore 2015 [192, 193]	<p>1) Wiek 18-70 lat; 2) HCV, GT-2/3; 3) Pacjenci TN, 4) BMI = 18-35 kg/m²; 5) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 100\ 000$ IU/ml; 5) Stopień zwłóknienia wątroby potwierdzony poprzez biopsję w ciągu 2 lat przed skринingiem (lub za każdym razem podczas biopsji potwierdzającej marskość) lub przez F broScan w ciągu 1 roku przed skринingiem; 6) Stosowanie 2 form antykoncepcji</p>	<p>1) Pacjenci po przeszczepie wątroby, 2) HCC, 3) niewyrównana marskość wątroby, HBV, HIV, choroba nowotworowa, choroby układu pokarmowego lub zabiegi chirurgiczne mogące wpływać na przyswajanie badanego leku, 4) niezdolność do tolerowania leków doustnych, 5) ciężka choroba psychiatryczna, 5) przewlekła choroba płuc w historii, 6) istotna klinicznie choroba serca w historii, 7) niewyrównana cukrzyca w historii, 8) przeciwwskazania do przyjmowania IFN lub RBV lub występująca w przeszłości nadwrażliwość na związki pokrewne inh bitorom NS5A, 9) pacjenci wcześniej leczeni anty-HCV, 10) Parametry laboratoryjne: ALT ≥ 5 ULN, całkowita bilirubina ≥ 2 mg/dl, INR $\geq 1,7$, albumina $\leq 3,5$ g/dl, hemoglobina ≤ 12 g/dl (K) lub ≤ 13 g/dl (M), całkowita liczba neutrofilii $\leq 1,5 \times 10^9$ kom./l ($\leq 1,2 \times 10^9$ kom./l pacjenci czarni), liczba płytek krwi $\leq 90 \times 10^9$ kom./l, klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min, α-fetoproteina >100 ng/ml, skorygowany odstęp QT >450 ms (M) lub >470 ms (K)</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24, SVR12, RVR, nawrót choroby, przełom wirusologiczny <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, SAEs, nieprawidłowości laboratoryjne, zgony</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
FISSION [150–152]	<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przewlekła infekcja HCV, GT 2 / 3; 3) HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml podczas skriningu i ≥ 1 z następujących: a) pozytywne wyniki testów anti-HCV Ab, HCV RNA lub testu genotypowego HCV ≥ 6 mies. przed 1. wizytą wraz z pozytywnym wynikiem testu HCV RNA i anti-HCV Ab podczas skriningu, b) pozytywne testy HCV RNA i anti-HCV Ab podczas skriningu wraz z wynikami biopsji wątroby potwierdzającymi przewlekłą infekcję HCV (lub biopsja wątroby wykonana przed włączeniem do badania potwierdzająca HCV, np. przez obecność zwłóknień) 4) Ocena marskości: biopsja, fibroskan lub fibrotest; pacjenci z marskością w skali Child w stopniu A pod warunkiem, że stanowią nie więcej niż 20% randomizowanych pacjentów 5) Obrazowanie wątroby wykluczające HCC u pacjentów z marskością; 6) TN (INF/RBV); 7) BMI ≥ 18 kg/m²; 8) EKG w normie; 9) Pacjenci stosujący antykoncepcję, kobiety posiadające negatywny wyn k testu ciążowego</p>	<p>1) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub mężczyźni, których partnerka jest w ciąży; 2) HbsAG (+); 3) Obecność przeciwciał anti HbcAG lub anti-HIV; 4) Inna niż WZW-C istotna klinicznie choroba wątroby w wywiadzie (hemochromatoza, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Wilsona, niedobór α-1a antytypsyny, a kholowa choroba wątroby, ekspozycja na toksyny); 5) Niewyrównana choroba wątroby w wywiadzie (wodobrzusze, krwotok z żyłaków, encefalopatie wątrobowe, zespół wątrobowo nerkowy, zespół wątrobowo płucny i inne.) 6) Choroba psychiczna, immunologiczna, hemoglobinopatia, choroba płuc, serca, zaburzenia napadowe, niekontrolowana cukrzyca rak, nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie, które w opinii lekarza wykluczają udział pacjenta w badaniu; 7) Inne przewlekłe choroby muszą być stabilnie kontrolowane w czasie skriningu, 8) Objawy kliniczne ostrego zapalenia trzustki, 9) ECG QT≥ 450ms (bez marskości) lub ≥ 500 ms (marskość), wielokształtny skurcz komorowy w wywiadzie lub historii rodzinnej; 10) Transplantacja organu w wywiadzie; 11) nadużywanie substancji aktywnych, 12) Niekontrolowana choroba tarczycy w wywiadzie lub poziom TSH poniżej lub powyżej normy ($< 0,8$ x LLN or $> 1,2$ x ULN); 13) Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: Liczba neutrofilii < 1500 komórek/mm³, Hb < 11 g/dl (kobiety) < 12 g/dl (mężczyźni), kreatynina $\geq 1,5$ ULN, wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73m², ALT lub AST ≥ 10 ULN, bilirubina $\geq 1,5$ ULN, a bumina $\leq 3,2$ g/dl; 14) Oddanie lub utrata > 400 ml krwi w czasie 2 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku, 15) Alergia na analogi nukleotydów/nukleozydów w wywiadzie; 16) Systemowa terapia przeciwnowotworowa lub naświetlanie w ciągu 6 mies. przed przyjęciem 1. dawki leku, 17) Zażywanie doustnie lub dożylnie inhibitorów p-glikoproteiny; 18) Udział w badaniu klinicznym w okresie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego preparatu; 19) Ograniczony dostęp żylny.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR12, przełom wirusologiczny, nawrót zakażenia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Hezode 2014 [194]	1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW–C, GT1/4; 3) marskość wątroby potwierdzona wynikiem biopsji wątroby w dowolnym czasie przed randomizacją; 4) pacjenci bez marskości wątroby – biopsja wykonana w ciągu ostatnich 24 mies. przed randomizacją; 5) poziom HCV RNA $\geq 100\,000$ IU/mL; 6) poziom ALT $< 5 \times$ ULN.	1) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 2) wcześniejsza terapia przeciw WZW–C; 3) koinfekcja WZW–B lub HIV; 4) dowód na obecność przewlekłej choroby wątroby, innej niż WZW–C.	<u>Skuteczność</u> : SVR24, odsetek pacjentów z RVR, cEVR, EOTR, SVR12, nawrót choroby <u>Bezpieczeństwo</u> : AE, SAE.

Metodyka

Badanie [Ref.]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Opis utraty z badania	Testowana hipoteza	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Jadad	Sponsor
PegIFNα + RBV vs rIFN + RBV							
Fried 2002 [186]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Hoffmann-LaRoche, University of North Carolina
Gad 2008 [187]	TAK (bd)	bd	bd	<i>niejasne</i>	IIA	1/5	Schering-Plough
Manns 2001 [188]	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	bd	<i>Superiority</i>	IIA	2/5	Schering Plough
PegIFNα2a + RBV vs PegIFNα2b + RBV							
Ascione 2010 [189]	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	brak	<i>Superiority</i>	IIA	2/5	niezależny
Kamal 2011 [190]	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	3/5	Amr Hafez
Rumi 2010 (MIST) [125, 191]	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	3/5	niezależny
Scotto 2008 [195]	TAK (ryzyko zakłócenia)	NIE (n/d)	adekwatny	<i>niejasne</i>	IIA	2/5	niezależny

Badanie [Ref.]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Opis utraty z badania	Testowana hipoteza	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Jadad	Sponsor
PegIFNα + RBV vs DAA							
Dore 2015 [192, 193]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Noninferiority</i>	IIA	5/5	Bristol-Myers Squibb
Hezode 2014 [194]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Bristol-Myers Squibb
FISSION [150–152]	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	adekwatny	<i>Noninferiority</i>	IIA	3/5	Gilead Sciences

20.3. Badania w toku

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02292706 <i>A Registry for Subjects With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-Sponsored Trials</i>	Typ: rejestr Etap: W toku	Dorośli (≥ 18 r.ż.) leczeni w badaniach klinicznych schematami zawierającymi SBV i osiągający SVR12	1300	SBV+RBV \pm PegIFN	XII 2014 / III 2021 / Gilead Sciences
NCT02201953 <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 3 HCV Infection</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥ 18 r.ż.) z zakażeniem HCV, genotyp 3	500	SOF/GS-5816 (12 tyg.) vs SBV+RBV (12 tyg.)	VII 2014 / II 2016 / Gilead Sciences
NCT02128542 <i>A Phase 4, Multicenter, Open Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of an All Oral Combination of Sofosbuvir+Ribavirin in Genotype 2 HCV-infected U.S. Veterans With Cirrhosis VALOR-HCV</i>	Typ: nRCT Etap: W toku	Dorośli (≥ 18 r.ż.) z zakażeniem HCV, genotyp 2, nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii IFN	100	SBV+RBV	VI 2014 / VI 2015 / Gilead Sciences

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT01962441 <i>A phase 3b randomized, open-label, multicenter trial assessing sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks and sofosbuvir + pegylated interferon + ribavirin for 12 weeks in subjects with genotype 2 or 3 chronic HCV infection</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥18 r.ż.) z zakażeniem HCV, genotyp 2/3, nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii IFN, pacjenci z genotypem 2 HCV z marskością wątroby	600	SBV+RBV (16 tyg.) vs SBV+RBV (24 tyg.) vs SBV+PegIFN+RBV (12 tyg.)	IX 2013 / III 2015 / Gilead Sciences
NCT01687257 (2012-002457-29) <i>A phase 2, multicenter, open-label, randomized study to investigate the safety and efficacy of GS-7977 and ribavirin administered for 48 weeks in patients infected with chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with or without liver decompensation</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (>18 r.ż.) z zakażeniem HCV, z marskością wątroby, żylakami przełyku lub żołądka, nieleczeni nukleotydami/nukleozydami, HVPg >6 mmHg, HCV RNA: 1000 IU/ml,	50	SBV+RBV (48 tyg.) vs SBV+RBV (PLC24→ SBV+RBV48 tyg.)	XI 2012 / V 2015 / Gilead Sciences

20.4. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności sofosbuviru

20.4.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo

20.4.1.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 lub 3 HCV

20.4.1.1.1. Porównanie skuteczności sofosbuviru z dwulekową terapią standardową

Tabela 79.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z dwulekową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	GT	Populacja	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
			SR12	PR24			
SVR24							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	169/253 (67)	159/243 (65)	1,02 [0,90; 1,16]	0,01 [-0,07; 0,10]	W
SVR12							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	170/253 (67)	162/243 (67)	1,01 [0,89; 1,14]	0,01 [-0,08; 0,09]	W
	2		68/70 (97)	52/67 (78)	1,25 [1,09; 1,43]	NNT = 6 [4; 12]	W
	3		102/183 (56)	110/176 (63)	0,89 [0,75; 1,06]	-0,07 [-0,17; 0,03]	W
EOT							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	249/253 (98)	217/243 (89)	1,10 [1,05; 1,15]	NNT = 11 [8; 21]	W
RVR							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	249/253 (98)	158/243 (65)	1,51 [1,38; 1,66]	NNT = 3 [3; 4]	W
vRVR							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	231/253 (91)	76/243 (31)	2,92 [2,41; 3,53]	NNT = 2 [2; 2]	W
Przełom wirusologiczny							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	1/253 (<1)	18/243 (7)	0,05 [0,01; 0,40]	NNT = 15 [10; 28]	W
Nawrót choroby							
FISSION	2/3	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	74/249 (30)	46/217 (21)	1,40 [1,02; 1,93]	NNH = 11 [6; 151]	W

W – wysoka jakość dowodów wg Rade.

20.4.1.1.2. Porównanie skuteczności sofosbuviru z PLC

Tabela 80.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	GT	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
			SR12	PLC			
SVR24							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	161/207 (78)	0/71	111,81 [7,05; 1772,08]	2 [2; 2]	W
SVR12							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	161/207 (78)	0/71	111,81 [7,05; 1772,08]	2 [2; 2]	W
	2		101/109 (93)	0/34	64,59 [4,12; 1012,87]	2 [2; 2]	W
	3		60/98 (61)	0/37	46,44 [2,95; 732,34]	2 [2; 2]	W
SVR4							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	172/207 (83)	0/71	119,42 [7,54; 1892,26]	2 [2; 2]	W
EOT							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	205/207 (99)	0/71	142,27 [8,98; 2252,80]	2 [1; 2]	W
RVR							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	202/207 (98)	0/71	140,19 [8,85; 2220,02]	2 [1; 2]	W
vRVR							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	186/207 (90)	0/71	129,12 [8,15; 2045,22]	2 [2; 2]	W
Przełom wirusologiczny							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	0/207	n/d	n/d	n/d	n/d
Nawrót choroby							
POSITRON	2/3	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	42/205 (20)	n/d	n/d	n/d	n/d
	2		5/107 (5)	n/d	n/d	n/d	n/d
	3		37/98 (38)	n/d	n/d	n/d	n/d

W – wysoka jakość dowodów wg Rade.

20.4.1.1.3. Ocena skuteczności sofosbuviru w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV

Tabela 81.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)		
				SPR12	SPR8 + SR4	SPR4 + SR8
SVR24						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	23/25 (92)	–	–
SVR12						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	23/25 (92)	–	–
EOT						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	24/25 (96)	–	–
RVR						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	11/11 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	24/25 (96)	–	–
vRVR						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	9/11 (82)	8/10 (80)	7/9 (78)
Przełom wirusologiczny						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0/11		
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	0/25	–	–
Nawrót choroby						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0	0	0
PROTON	II	2/3	TN; włóknienie wrotne u 72% pacjentów	0	–	–

20.4.1.1.4. Ocena skuteczności SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Tabela 82.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT2/3 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)		
				SR12	SR16	SR24
SVR24						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	10/10 (100)	–	–
SVR12						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	10/10 (100)	–	–
QUANTUM	II	2/3	TN; marskość u 6% pacjentów ^a	4/6 (67)	–	4/6 (67)
VALENCE	III	2	TN; marskość wątroby u 6% pacjentów	31/32 (97)	–	–
		3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	bd	–	98/105 (93)
EVR						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	10/10 (100)	–	–
RVR						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	10/10 (100)	–	–
vRVR						
ELECTRON	II	2/3	TN, pacjenci bez marskości wątroby	8/10 (80)	–	–
Przełom wirusologiczny						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0/10	–	–
QUANTUM	II	2/3	TN; marskość u 6% pacjentów ^a	0/6	–	0/6
VALENCE	III	2	TN; marskość wątroby u 6% pacjentów	0/32	–	–
		3	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	–	–	niejsane ^b
Nawrót choroby						
ELECTRON	II	2/3	TN; pacjenci bez marskości wątroby	0	–	–

a) Dotyczy całej populacji w badaniu (włączając 66% pacjentów z genotypem 1 HCV);

b) U jednego pacjenta z GT3 (N=250) wystąpił przełom wirusologiczny, jednak nie określono czy pacjent ten był wcześniej nieleczony, czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz nie podano schematu leczenia SBV.

20.4.1.2. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

20.4.1.2.1. Ocena skuteczności SBV w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV

Tabela 83.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)	
			SPR12	SPR24
SVR24				
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	9/11 (82)
SVR12				
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	9/11 (82)
NEUTRINO	III	TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	27/28 (96)	–
Przełom wirusologiczny				
ATOMIC	II	TN; włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów ^a	–	0/11
NEUTRINO	III	TN; marskość wątroby u 17% pacjentów ^a	0/28	–

a) Dotyczy całej populacji badania.

20.4.1.2.2. Ocena skuteczności SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Tabela 84.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT4 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)	
			SR12	SR24
SVR24				
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	11/14 (79)	14/14 (100)
SVR12				
Esmat 2014	III	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	21/25 (84)	22/24 (92)
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	11/14 (79)	14/14 (100)
SVR4				
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	11/14 (79)	14/14 (100)

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)	
			SR12	SR24
Przełom wirusologiczny				
Esmat 2014	III	TN; marskość wątroby u 12% pacjentów	0/25	0/24
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	1/14 (7)	0/14
Nawrót choroby				
Ruane 2014	II	TN; marskość wątroby u 21% pacjentów	2/13 (15)	0/14

20.4.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 5 lub 6 HCV

20.4.1.3.1. Ocena skuteczności SBV w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV

Tabela 85.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów uprzednio nieleczonych z GT5/6 HCV

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)	
				SPR12	SPR24
SVR24					
ATOMIC	II	6	TN	–	5/5 (100)
SVR12					
ATOMIC	II	6	TN	–	5/5 (100)
NEUTRINO	III	5	TN	1/1 (100)	–
		6		6/6 (100)	–
Przełom wirusologiczny					
ATOMIC	II	6	TN	–	0/5
NEUTRINO	III	5/6	TN	0/7	–

20.4.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

20.4.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 lub 3 HCV

20.4.2.1.1. Ocena skuteczności sofosbuwiru w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i RBV

Tabela 86.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii trójlekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)
				SPR12
SVR24				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	42/47 (89)
		2	TE; marskość u 61% pacjentów	22/23 (96)
		3	TE; marskość u 50% pacjentów	20/24 (83)
SVR12				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	42/47 (89)
		2	TE; marskość u 61% pacjentów	22/23 (96)
		3	TE; marskość u 50% pacjentów	20/24 (83)
SVR4				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	43/47 (92)
		2	TE; marskość u 61% pacjentów	22/23 (96)
		3	TE; marskość u 50% pacjentów	21/24 (88)
RVR				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	43/45 (96)
		2	TE; marskość u 61% pacjentów	22/22 (100)
		3	TE; marskość u 50% pacjentów	21/23 (91)
Przełom wirusologiczny				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	0/47
Nawrót choroby				
LONESTAR2	II	2/3	TE; marskość u 55% pacjentów	2/44 (4) ^a
		2	TE; marskość u 61% pacjentów	0/22 (0)
		3	TE; marskość u 50% pacjentów	2/22 (9)

a) Dodatkowo 3 pacjentów (6%) nie osiągnęło SVR12, jednak nie spełniło też kryteriów nawrotu/przełomu choroby.

20.4.2.1.2. Ocena skuteczności SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Tabela 87.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT2/3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)		
				SR12	SR16	SR24
SVR24						
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	50/100 (50)	68/95 (72)	–
SVR12						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	16/25 (64)	–	–
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	50/100 (50)	69/95 (73)	–
		2	TE; marskość u 28% pacjentów	31/36 (86)	30/32 (94)	–
		3	TE; marskość u 39% pacjentów	19/64 (30)	39/63 (62)	–
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	37/41 (90)	–	–
		3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	–	114/145 (79)
SVR4						
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	56/100 (56)	75/95 (77)	–
EOT						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	25/25 (100)	–	–
RVR						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	25/25 (100)	–	–
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	97/100 (97)	93/95 (98)	–
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	41/41 (100)	–	–
		3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	–	143/145 (99)
vRVR						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	21/25 (84)	–	–
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	81/100 (81)	83/95 (87)	–
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	31/41 (76)	–	–
		3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	–	118/145 (81)

Badanie	Faza badania	GT	Populacja	n/N (%)		
				SR12	SR16	SR24
Przełom wirusologiczny						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	0/25	–	–
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	0/100	0/95	–
VALENCE	III	2	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	0/41	–	–
		3	TE; marskość wątroby u 30% pacjentów	–	–	niejasne ^a
Nawrót choroby						
ELECTRON	II	2/3	TE; pacjenci bez marskości wątroby	1/21 (5)	–	–
FUSION	III	2/3	TE; marskość u 34% pacjentów	47/100 (47)	26/95 (27)	–

a) U jednego pacjenta z GT3 (N=250) wystąpił przełom wirusologiczny, jednak nie określono czy pacjent ten był wcześniej nieleczony, czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz nie podano schematu leczenia SBV.

20.4.2.2. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

20.4.2.2.1. Ocena skuteczności SBV w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Tabela 88.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu SBV w terapii dwulekowej u pacjentów z GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)	
			SR12	SR24
SVR24				
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	10/17 (58)	13/15 (87)
SVR12				
Esmat 2014	III	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	19/27 (70)	24/27 (89)
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	10/17 (58)	13/15 (87)
SVR4				
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	10/17 (58)	14/15 (93)
Przełom wirusologiczny				
Esmat 2014	III	TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	0/27	0/27
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	0/17	0/15
Nawrót choroby				
Ruane 2014	II	TE; marskość wątroby u 25% pacjentów	7/17 (41)	2/15 (13)

20.5. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

20.5.1. Badania oceniające terapię dwulekową

Tabela 89.

Działania niepożądane raportowane w badaniu ELECTRON dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	SR12 [n/N(%)]				
	Pacjenci GT2/3		Pacjenci z GT3		Pacjenci GT1
	TN	TE	TN	TE	TN
AE ogółem					
Ogółem	10/10 (100)	24/25 (96)	10/10 (100)	10/10 (100)	25/25 (100)
Anemia	1/10 (10)	0/25	0/10	3/10 (30)	5/25 (20)
Apatia	1/10 (10)	4/25 (16)	0/10	2/10 (20)	3/25 (12)

Punkt końcowy	SR12 [n/N(%)]				
	Pacjenci GT2/3		Pacjenci z GT3		Pacjenci GT1
	TN	TE	TN	TE	TN
Astenia	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	0/25
Bezsenność	3/10 (30)	3/25 (12)	2/10 (20)	4/10 (40)	5/25 (20)
Biegunka	2/10 (20)	1/25 (4)	1/10 (10)	1/10 (10)	6/25 (24)
Ból	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	0/25
Ból gardła	2/10 (20)	2/25 (8)	0/10	1/10 (10)	0/25
Ból głowy	4/10 (40)	11/25 (44)	2/10 (20)	4/10 (40)	8/25 (32)
Ból kończyn	0/10	1/24 (4)	0/10	0/10	0/25
Ból mięśni	2/10 (20)	6/25 (24)	0/10	0/10	2/25 (8)
Ból pleców	1/10 (10)	0/25	1/10 (10)	0/10	2/25 (8)
Bóle stawów	0/10	0/25	1/10 (10)	1/10 (10)	3/25 (12)
Depresja	2/10 (20)	0/25	1/10 (10)	1/10 (10)	0/25
Drażliwość	2/10 (20)	0/25	0/10	1/10 (10)	5/25 (20)
Dreszcze	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Duszność	0/10	1/25 (4)	0/10	0/10	1/25 (4)
Gorączka	1/10 (10)	1/25 (4)	0/10	0/10	0/25
Infekcja dróg moczowych	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	0/25
Infekcja górnych dróg oddechowych	0/10	6/25 (24)	3/10 (30)	1/10 (10)	4/25 (16)
Kaszel	2/10 (20)	0/25	0/10	0/10	1/25 (4)
Łysienie	0/10	0/25	1/10 (10)	0/10	0/25
Neutropenia	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Niepokój	1/10 (10)	2/25 (8)	1/10 (10)	1/10 (10)	0/25
Nieukładowe zawroty głowy	4/10 (40)	1/25 (4)	0/10	1/10 (10)	1/25 (4)
Nudności	0/10	5/25 (20)	3/10 (30)	2/10 (20)	11/25 (44)
Objawy grypopodobne	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Obniżenie nastroju	0/10	0/25	0/10	1/10 (10)	1/25 (4)
Palpitacje	0/10	0/25	0/10	1/10 (10)	0/25
Rozdęcie brzucha	0/10	0/25	1/10 (10)	0/10	0/25
Skaleczenie	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Skurcze mięśni	2/10 (20)	0/25	1/10 (10)	0/10	1/25 (4)
Spadek apetytu	0/10	2/25 (8)	1/10 (10)	0/10	2/25 (8)
Spadek hemoglobiny	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	0/25
Suchość oczu	0/10	0/25	0/10	1/10 (10)	1/25 (4)
Suchość skóry	1/10 (10)	4/25 (16)	0/10	1/10 (10)	1/25 (4)
Szttywność stawów	2/10 (20)	0/25	0/10	0/10	0/25

Punkt końcowy	SR12 [n/N(%)]				
	Pacjenci GT2/3		Pacjenci z GT3		Pacjenci GT1
	TN	TE	TN	TE	TN
Świąd	1/10 (10)	1/25 (4)	2/10 (20)	2/10 (20)	0/25
Uderzenia gorąca	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Wymioty	0/10	1/25 (4)	1/10 (10)	0/10	2/25 (8)
Wysypka	3/10 (30)	6/25 (24)	1/10 (10)	3/10 (30)	4/25 (16)
Zaburzenia smaku	2/10 (20)	1/25 (4)	0/10	0/10	1/25 (4)
Zmęczenie	1/10 (10)	10/25 (40)	1/10 (10)	4/10 (40)	12/25 (48)
Zgon	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
SAE					
Ogółem	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	1/25 (4)
Czyrak	1/10 (10)	0/25	0/10	0/10	0/25
Uszkodzenie cewki moczowej	0/10	0/25	0/10	0/10	1/25 (4)
AE prowadzące do przerwania terapii					
Ogółem	0/10	0/25	0/10	0/10	0/25
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych					
Anemia stopnia 3.	1/10 (10)	0/25	bd	3/10 (30)	3/25 (12)
Limfopenia stopnia 3.	0/10	n/d	bd	0/10	0/25
Neutropenia stopnia 3.	0/10	0/25	bd	0/10	0/25
Leukopenia stopnia 3.	0/10	0/25	bd	0/10	0/25
Leukopenia stopnia 4.	0/10	0/25	bd	0/10	1/25 (4)
Wzrost INR stopnia 3.	0/10	0/25	bd	1/10 (10)	0/25
Wzrost ALT stopnia 3.	0/10	0/25	bd	1/10 (10)	0/25

Tabela 90.

Działania niepożądane raportowane w badaniu FUSION dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N(%)	
	SR12	SR16
AE ogółem		
Ogółem	92/103 (89)	86/98 (88)
Anemia	11/103 (11)	4/98 (4)
Astenia	4/103 (4)	4/98 (4)
Bezsennaść	21/103 (20)	28/98 (29)
Biegunka	15/103 (15)	6/98 (6)
Ból	4/103 (4)	5/98 (5)
Ból głowy	26/103 (25)	32/98 (33)

Punkt końcowy	n/N(%)	
	SR12	SR16
Ból kończyn	2/103 (2)	2/98 (2)
Ból mięśni	8/103 (8)	9/98 (9)
Ból pleców	5/103 (5)	5/98 (5)
Ból stawów	11/103 (11)	9/98 (9)
Depresja	6/103 (6)	6/98 (6)
Drażliwość	15/103 (15)	11/98 (11)
Dreszcze	2/103 (2)	0/98
Duszność	8/103 (8)	5/98 (5)
Gorączka	4/103 (4)	3/98 (3)
Infekcja górnych dróg oddechowych	6/103 (6)	5/98 (5)
Kaszel	10/103 (10)	13/98 (13)
Łysienie	2/103 (2)	2/98 (2)
Nadmierne pocenie się	1/103 (1)	2/98 (2)
Niepokój	8/103 (8)	9/98 (9)
Nieukładowe zawroty głowy	6/103 (6)	5/98 (5)
Nudności	22/103 (21)	20/98 (20)
Obniżenie nastroju	1/103 (1)	0/98
Palpitacje	2/103 (2)	0/98
Rozdęcie brzucha	2/103 (2)	0/98
Skaleczenie	0/103	3/98 (3)
Skurcze mięśni	8/103 (8)	8/98 (8)
Spadek apetytu	9/103 (9)	5/98 (5)
Spadek hemoglobiny	0/103	2/98 (2)
Suchość oka	11/103 (11)	6/98 (6)
Suchość skóry	7/103 (7)	5/98 (5)
Szttywność stawów	0/103	2/98 (2)
Świąd	12/103 (12)	7/98 (7)
Uderzenia gorąca	0/103	3/98 (3)
Wymioty	5/103 (5)	4/98 (4)
Wysypka	7/103 (7)	12/98 (12)
Zmęczenie	46/103 (45)	46/98 (47)
Zgon	0/103	0/98
AE związane z leczeniem		
Ogółem	75/103 (73)	75/98 (77)
SAE		
Ogółem	5/103 (5)	3/98 (3)

Punkt końcowy	n/N(%)	
	SR12	SR16
Ból brzucha	1/103 (1)	0/98
Krwawienie z żyłaków przetyku	1/103 (1)	0/98
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	0/103	1/98 (1)
Gorączka	1/103 (1)	0/98
Zakrzepica żyły wrotnej	1/103 (1)	0/98
Przedawkowanie	0/103	1/98 (1)
Złamanie kończyny górnej	1/103 (1)	0/98
Nowotwór złośliwy wątroby	3/103 (3)	0/98
Rak podstawnokomórkowy	1/103 (1)	0/98
Próba samobójcza	0/103	1/98 (1)
SAE związane z leczeniem		
Ogółem	0/103	0/98
AE prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	1/103 (<1)	0/98
Ból brzucha	1/103 (1)	0/98
Gorączka	1/103 (1)	0/98
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	10/103 (10)	11/98 (11)
Niedokrwistość stopnia 4.	0/103	0/98
Limfopenia stopnia 3.	4/103 (4)	0/98
Limfopenia stopnia 4.	2/103 (2)	0/98
Neutropenia stopnia 3.	0/103	0/98
Neutropenia stopnia 4.	1/103 (1)	0/98
Małopłytkowość stopnia 3.	2/103 (2)	0/98
Małopłytkowość stopnia 4.	0/103	0/98
Leukopenia stopnia 3.	0/103	0/98
Leukopenia stopnia 4.	1/103 (1)	0/98
Wzrost AST stopnia 3.	0/103	0/98
Wzrost ALT stopnia 3.	0/103	2/98 (2)
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	2/103 (2)	2/98 (2)
Aktywność lipazy stopnia 3.	1/103 (<1)	0/98
Aktywność lipazy stopnia 4.	1/103 (<1)	0/98

Tabela 91.
Działania niepożądane raportowane w badaniu SPARE dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	SR24 [n/N(%)]		
	OL	RCT	Niska dawka RBV
AE ogółem			
Anemia	4/10 (40)	8/25 (32)	4/25 (16)
Ból głowy	2/10 (20)	7/25 (28)	7/25 (28)
Bóle mięśni	0/10	0/25	2/25 (8)
Duszność	1/10 (10)	2/25 (8)	2/25 (8)
Nieukładowe zawroty głowy	0/10	2/25 (8)	1/25 (4)
Nudności	1/10 (10)	4/25 (16)	5/25 (20)
Spadek apetytu	1/10 (10)	0/25	0/25
Wymioty	0/10	0/25	3/25 (12)
Wysypka	1/10 (10)	0/25	0/25
Zmęczenie	4/10 (40)	4/25 (16)	6/25 (24)
Zgon	0/10	0/25	0/25
AE prowadzące do przerwania terapii			
Ogółem	0/10	0/25	0/25
SAE			
Ogółem	0/10	0/25	1/25 (4)
Zapalenie trzustki	0/10	0/25	1/25 (4)
Kamienie żółciowe	0/10	0/25	1/25 (4)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych			
Niedokrwistość stopnia 3.	0/10	0/25	1/25 (4)
Neutropenia stopnia 3.	0/10	0/25	1/25 (4)
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	0/10	1/25 (4)	0/25
Aktywność kinazy kreatynowej	0/10	1/25 (4)	3/25 (12)

Tabela 92.
Działania niepożądane raportowane w badaniu QUANTUM dla terapii dwulekowej podawanej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
AE ogółem		
Ogółem	21/25 (84)	22/25 (88)
Bezsensowność	4/25 (16)	6/25 (24)
Biegunka	4/25 (16)	4/25 (16)
Ból głowy	4/25 (16)	5/25 (20)
Nudności	6/25 (24)	7/25 (28)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
Świąd	4/25 (16)	3/25 (12)
Wysypka	2/25 (8)	4/25 (16)
Zapalenie oskrzeli	0/25	4/25 (16)
Zmęczenie	9/25 (36)	6/25 (24)
SAE		
Ogółem	0/25	2/25 (8)
SAE związane z leczeniem		
Ogółem	0/25	0/25
AE prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	1/25 (4)	0/25
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	3/25 (12)	0/25
Limfopenia stopnia 3.	0/25	0/25
ALT stopnia 3.	0/25	0/25
AST stopnia 3.	0/25	0/25
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 3.	0/25	0/25
Aktywność lipazy stopnia 3.	0/25	2/25 (8)
Aktywność lipazy stopnia 4.	0/25	0/25
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	1/25 (4)	0/25

Tabela 93.
Działania niepożądane raportowane w badaniu POSITRON dla terapii dwulekowej

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
AE ogółem	
Ogółem	185/207 (89)
Anemia	27/207 (13)
Astenia	3/207 (1)
Bezsennaść	39/207 (19)
Biegunka	19/207 (9)
Ból	8/207 (4)
Ból gardła	5/207 (2)
Ból głowy	43/207 (21)
Ból kończyn	5/207 (2)
Ból mięśni	6/207 (3)
Ból pleców	9/207 (4)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
Ból stawów	16/207 (8)
Depresja	15/207 (7)
Drażliwość	19/207 (9)
Dreszcze	7/207 (3)
Duszność	19/207 (9)
Gorączka	9/207 (4)
Infekcja dróg moczowych	3/207 (1)
Infekcje górnych dróg oddechowych	4/207 (2)
Kaszel	11/207 (5)
Łysienie	5/207 (2)
Nadmierne pocenie się	4/207 (2)
Niepokój	13/207 (6)
Nieukładowe zawroty głowy	19/207 (9)
Nudności	46/207 (22)
Objawy grypopodobne	8/207 (4)
Palpitacje	2/207 (1)
Rozdęcie brzucha	1/207 (1)
Skaleczenie	1/207 (1)
Skurcze mięśni	7/207 (3)
Spadek apetytu	7/207 (3)
Spadek hemoglobiny	6/207 (3)
Suchość skóry	10/207 (5)
Świąd	23/207 (11)
Uderzenia gorąca	5/207 (2)
Wymioty	11/207 (5)
Wysypka	18/207 (9)
Zaburzenia smaku	1/207 (1)
Zmęczenie	91/207 (44)
Zgon	0/207
AE związane z leczeniem	
Ogółem	150/207 (72)
SAE	
Ogółem	11/207 (5)
Gorączka	1/207 (<1)
Hipoglikemia	1/207 (<1)
Kamień w drogach żółciowych	0/207

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
Kompresyjne złamanie kręgosłupa	1/207 (<1)
Lipodystrofia	1/207 (<1)
Nadwrażliwość	1/207 (<1)
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	1/207 (<1)
Nieprawidłowości w zachowaniu	1/207 (<1)
Nowotwór złośliwy wątroby	1/207 (<1)
Obrzęk obwodowy	1/207 (<1)
Przedawkowanie	1/207 (<1)
Ropień w jamie brzusznej	1/207 (<1)
Upadek	1/207 (<1)
Wypadek drogowy	1/207 (<1)
Zapalenie oskrzeli	0/207
Zapalenie trzustki	0/207
Zespół odstawienny	1/207 (<1)
Zranienia	1/207 (<1)
SAE związane z leczeniem	
Ogółem	1/207 (<1)
AE prowadzące do przerwania terapii	
Ogółem	5/207 (2)
Anemia	1/207 (<1)
Ból nadbrzusza	1/207 (<1)
Dyskomfort w klatce piersiowej	1/207 (<1)
Uraz	1/207 (<1)
Wypadek drogowy	1/207 (<1)
Skurcz mięśni	1/207 (<1)
Niepokój	1/207 (<1)
Bezsenna	1/207 (<1)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych	
Niedokrwistość stopień 3	20/207 (10)
Niedokrwistość stopień 4	0/207
Limfopenia stopień 3	1/207 (<1)
Limfopenia stopień 4	0/207
Neutropenia stopień 3	0/207
Małopłytkowość stopień 3	0/207
Leukopenia stopień 3	0/207
Wzrost ALT stopnia 3	1/207 (<1)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
Wzrost AST stopnia 3	0/207
Aktywność lipazy stopnia 3	5/207 (2)
Aktywność lipazy stopnia 4	0/207
Hiperbilirubinemia stopnia 3	5/207 (2)

Tabela 94.
Działania niepożądane raportowane w badaniu FISSION dla terapii dwulekowej

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
AE ogółem	
Ogółem	220/256 (86)
Anemia	20/256 (8)
Bezsenna	31/256 (12)
Biegunka	23/256 (9)
Ból	5/256 (2)
Ból gardła	14/256 (5)
Ból głowy	64/256 (25)
Ból mięśni	21/256 (8)
Ból pleców	9/256 (4)
Ból stawów	15/256 (6)
Objawy grypopodobne	7/256 (3)
Depresja	14/256 (6)
Drażliwość	25/256 (10)
Dreszcze	7/256 (3)
Duszność	18/256 (7)
Gorączka	6/256 (2)
Kaszel	19/256 (7)
Łysienie	12/256 (5)
Neutropenia	0/256
Niepokój	11/256 (4)
Nieukładowe zawroty głowy	27/256 (11)
Nudności	46/256 (18)
Spadek apetytu	17/256 (7)
Suchość skóry	11/256 (4)
Świąd	19/256 (7)
Wymioty	17/256 (7)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
Wysypka	23/256 (9)
Zmęczenie	92/256 (36)
Zgon	1/256 (<1)
AE prowadzące do przerwania terapii	
Ogółem	3/256 (1)
Depresja	1/256 (<1)
Anemia	0/256
Bezsenna	0/256
Niepokój	0/256
Koszmary senne	1/256 (<1)
Pobudzenie	1/256 (<1)
Apatia	1/256 (<1)
Wzrost CPK	1/256 (<1)
Wzrost CPK	1/256 (<1)
Ból w klatce piersiowej	1/256 (<1)
Spadek apetytu	1/256 (<1)
Spadek masy ciała	1/256 (<1)
SAE	
Ogółem	7/256 (3)
Alergia na ukąszenie stawonogów	1/256 (<1)
Anemia	1/256 (<1)
Zapalenie tkanki łącznej	1/256 (<1)
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1/256 (<1)
POChP	1/256 (<1)
Zapalenie kości i szpiku	1/256 (<1)
Toksyczność na różne środki	1/256 (<1)
Infekcja dróg moczowych	1/256 (<1)
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	
Niedokrwistość stopnia 3.	1/256 (<1)
Limfopenia stopnia 3.	0/256
Limfopenia stopnia 4.	0/256
Neutropenia stopnia 3.	0/256
Neutropenia stopnia 4.	0/256
Małopłytkowość stopnia 3.	0/256
Leukopenia stopnia 3.	0/256
Leukopenia stopnia 4.	0/256

Punkt końcowy	n/N (%)
	SR12
Wzrost ALT stopnia 3.	0/256
Wzrost AST stopnia 3.	0/256
Wzrost AST stopnia 4.	0/256
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 3.	3/256 (1)
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 4.	2/256 (1)
Aktywność lipazy stopnia 3.	1/256 (<1)
Aktywność lipazy stopnia 4.	1/256 (<1)
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	6/256 (2)

Tabela 95.
Działania niepożądane raportowane w badaniu Ruane 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
	AE ogółem	
Ogółem	28/31 (90)	29/29 (100)
Anemia	0/31	3/29 (10)
Bezsenność	16/31 (52)	14/29 (48)
Biegunka	1/31 (3)	6/29 (21)
Ból	4/31 (13)	6/29 (21)
Ból gardła	5/31 (16)	8/29 (28)
Ból głowy	18/31 (58)	19/29 (66)
Ból kończyn	1/31 (3)	5/29 (17)
Ból mięśni	2/31 (6)	6/29 (21)
Ból pleców	2/31 (6)	5/29 (17)
Ból stawów	1/31 (3)	2/29 (7)
Depresja	3/31 (10)	2/29 (7)
Drażliwość	6/31 (19)	10/29 (34)
Duszność	5/31 (16)	7/29 (24)
Gorączka	1/31 (3)	5/29 (17)
Infekcja dróg moczowych	0/31	2/29 (7)
Kaszel	6/31 (19)	13/29 (45)
Niepokój	2/31 (6)	1/29 (3)
Nieukładowe zawroty głowy	5/31 (16)	9/29 (31)
Nudności	2/31 (6)	6/29 (21)
Palpitacje	2/31 (6)	6/29 (21)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
Rozdęcie brzucha	4/31 (13)	6/29 (21)
Spadek apetytu	3/31 (10)	2/29 (7)
Suchość skóry	0/31	2/29 (7)
Świąd	7/31 (23)	7/29 (24)
Wymioty	1/31 (3)	4/29 (14)
Wysypka	1/31 (3)	9/29 (31)
Zmęczenie	14/31 (45)	15/29 (52)
Ciężkie działania nieporządne		
Ogółem	0/31	3/29 (10)
Ból brzucha	0/31	1/29 (4)
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	0/31	1/29 (4)
Utrata przytomności	0/31	1/29 (4)
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	0/31	1/29 (3)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	0/31	0/29
Małopłytkowość stopnia 3.	0/31	0/29
Neutropenia stopnia 3.	1/31 (3)	0/29
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	1/31 (3)	1/29 (3)

Tabela 96.

Działania niepożądane raportowane w badaniu VALENCE dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR24	SR12
AE ogółem		
Ogółem	229/250 (91)	72/84 (86)
Anemia	17/250 (7)	6/84 (7)
Astenia	53/250 (21)	21/84 (25)
Bezsenność	41/250 (16)	9/84 (11)
Biegunka	30/250 (12)	4/84 (5)
Ból głowy	74/250 (30)	24/84 (29)
Ból kończyn	13/250 (5)	0/84
Ból mięśni	22/250 (9)	4/84 (5)
Ból pleców	15/250 (6)	5/84 (6)
Ból stawów	25/250 (10)	3/84 (4)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR24	SR12
Drażliwość	26/250 (10)	4/84 (5)
Duszność	27/250 (11)	12/84 (14)
Gorączka	9/250 (4)	7/84 (8)
Kaszel	27/250 (11)	8/84 (10)
Niepokój	13/250 (5)	1/84 (1)
Nieukładowe zawroty głowy	19/250 (8)	5/84 (6)
Nudności	33/250 (13)	26/84 (31)
Objawy grypopodobne	16/250 (6)	1/84 (1)
Obniżenie nastroju	13/250 (5)	1/84 (1)
Spadek apetytu	16/250 (6)	5/84 (6)
Suchość skóry	31/250 (12)	8/84 (10)
Świąd	67/250 (27)	20/84 (24)
Wysypka	24/250 (10)	1/84 (1)
Zmęczenie	75/250 (30)	19/84 (23)
Zgon	0/250	0/84
SAE		
Ogółem	10/250 (4)	0/84
Arytmia	1/250 (<1)	0/84
Krwawienie z hemoroidów	1/250 (<1)	0/84
Kolka wątrobowa	1/250 (<1)	0/84
Wypadek samochodowy	1/250 (<1)	0/84
Wzrost aktywności amylazy	1/250 (<1)	0/84
Wzrost aktywności lipazy	1/250 (<1)	0/84
Hiperglikemia	1/250 (<1)	0/84
Nowotwór wątroby	1/250 (<1)	0/84
Inwazyjny gruczolakorak piersi	1/250 (<1)	0/84
Próba samobójcza	1/250 (<1)	0/84
Kompleksowy zespół bólu regionalnego	1/250 (<1)	0/84
AE prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	1/250 (<1)	1/84 (1)
Złe samopoczucie	0/250	1/84 (1)
Ból głowy	0/250	1/84 (1)
Próba samobójcza	1/250 (<1)	0/84
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	1/250 (<1)	1/84 (1)
Limfopenia stopnia 3.	5/250 (2)	1/84 (1)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR24	SR12
Neutropenia stopnia 3.	0/250	1/84 (1)
Małopłytkowość stopnia 3.	3/250 (1)	0/84
Wzrost ALT stopnia 3/4	3/250 (1)	1/84 (1)
Wzrost AST stopnia 3/4	0/250	1/84 (1)
Aktywność lipazy stopnia 3/4	5/250 (2)	3/84 (4)
Hiperbilirubinemia stopnia 3/4	7/250 (3)	5/84 (6)

Tabela 97.

Działania niepożądane raportowane w badaniu Chulanov 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR16	SR24
AE ogółem		
Ogółem	28/62 (45)	45/65 (69)
Bezsenność	1/62 (2)	4/65 (6)
Ból głowy	5/62 (8)	10/65 (15)
Zmęczenie	2/62 (3)	4/65 (6)
Astenia	7/62 (11)	4/65 (6)
Łysienie	1/62 (2)	4/65 (6)
SAE		
Ogółem	1/62 (2)	1/65 (2)
Złamanie stopy	0/62	1/65 (2)
Zapalenie płuc	1/62 (2)	0/65
AE prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	0/62	0/65
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	0/62	0/65
Małopłytkowość stopnia 3.	0/62	1/65 (2)
Neutropenia stopnia 3.	0/62	2/65 (3)
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	2/62 (3)	3/65 (5)

Tabela 98.

Działania niepożądane raportowane w badaniu Esmat 2014 dla terapii dwulekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
Ciężkie działania nieporządne		

Punkt końcowy	n/N (%)	
	SR12	SR24
Ogółem	2/103 (2)	
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	0/52	0/51

20.5.2. Badania oceniające terapię trójlekową

Tabela 99.
Działania niepożądane raportowane w badaniu PROTON dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N(%)	
	SPR12 (nRCT)	SPR12 (RCT)
AE ogółem		
Ogółem	24/25 (96)	46/47 (98)
Anemia	3/25 (12)	8/47 (17)
Astenia	4/25 (16)	1/47 (2)
Bezsennaść	4/25 (16)	15/47 (32)
Biegunka	1/25 (4)	11/47 (23)
Ból	4/25 (16)	12/47 (26)
Ból gardła	0/25	2/47 (4)
Ból głowy	11/25 (44)	20/47 (43)
Ból kończyn	2/25 (8)	3/47 (6)
Ból mięśni	5/25 (20)	11/47 (23)
Ból pleców	3/25 (12)	5/47 (11)
Bóle stawów	8/25 (32)	5/47 (11)
Depresja	2/25 (8)	5/47 (11)
Drażliwość	3/25 (12)	7/47 (15)
Dreszcze	9/25 (36)	19/47 (40)
Duszność	2/25 (8)	5/47 (11)
Gorączka	4/25 (16)	10/47 (21)
Infekcje górnych dróg oddechowych	1/25 (4)	2/47 (4)
Infekcje układu moczowego	0/25	2/47 (4)
Kaszel	4/25 (16)	6/47 (13)
Łysienie	0/25	5/47 (11)
Nadmierna potliwość	2/25 (8)	1/47 (2)
Neutropenia	6/25 (24)	14/47 (30)
Niepokój	1/25 (4)	7/47 (15)
Nieukładowe zawroty głowy	5/25 (20)	5/47 (11)

Punkt końcowy	n/N(%)	
	SPR12 (nRCT)	SPR12 (RCT)
Nudności	12/25 (48)	21/47 (45)
Skurcze mięśniowe	0/25	1/47 (2)
Spadek apetytu	3/25 (12)	6/47 (13)
Suchość skóry	1/25 (4)	7/47 (15)
Świąd	3/25 (12)	5/47 (11)
Uderzenia gorąca	3/25 (12)	1/47 (2)
Wymioty	5/25 (20)	7/47(15)
Wysypka	3/25 (12)	15/47 (32)
Zaburzenia smaku	2/25 (8)	5/47 (11)
Zmęczenie	9/25 (36)	32/47 (68)
SAE		
Ogółem	0/25	3/47 (6)
Depresja	0/25	1/47 (2)
Próba samobójcza	0/25	1/47 (2)
Zapalenie naczyń chłonnych	0/25	1/47 (2)
Zawał mięśnia sercowego	0/25	1/47 (2)
AE prowadzące do przerwania terapii		
Ogółem	0/25	3/47 (6)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych		
Niedokrwistość stopnia 3.	4/25 (17)	8/47 (17)
Limfopenia stopnia 3.	1/25 (4)	2/47 (4)
Limfopenia stopnia 4.	0/25	0/47
Neutropenia stopnia 3.	6/25 (24)	15/47 (32)
Neutropenia stopnia 4.	0/25	0/47
Małopłytkowość stopnia 3/4.	0/25	0/47
Leukopenia stopnia 3.	0/25	4/47 (9)
Wzrost AST stopnia 3.	0/25	1/47 (2)
Wzrost AST stopnia 4.	0/25	1/47 (2)
Wzrost ALT stopnia 3/4.	0/25	0/47
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	1/25 (4)	0/47

Tabela 100.

Działania niepożądane raportowane w badaniu ATOMIC dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)		
	SPR24	SPR12	SPR12+S±R
AE ogółem			

Punkt końcowy	n/N (%)		
	SPR24	SPR12	SPR12+S±R
Ogółem	121/125 (97)	51/52 (98)	153/155 (99)
Anemia	31/125 (25)	7/52 (14)	34/155 (22)
Astenia	7/125 (6)	3/52 (6)	4/155 (3)
Bezsennaść	28/125 (22)	12/52 (23)	36/155 (23)
Biegunka	23/125 (18)	11/52 (21)	20/155 (13)
Ból	14/125 (11)	9/52 (17)	24/155 (15)
Ból gardła	5/125 (4)	3/52 (6)	6/155 (4)
Ból głowy	38/125 (30)	14/52 (27)	65/155 (42)
Ból kończyn	6/125 (5)	3/52 (6)	8/155 (5)
Ból mięśni	17/125 (14)	7/52 (13)	23/155 (15)
Ból pleców	11/125 (9)	3/52 (6)	12/155 (8)
Ból stawów	23/125 (18)	15/52 (29)	14/155 (9)
Depresja	17/125 (14)	4/52 (8)	19/155 (12)
Drażliwość	15/125 (12)	6/52 (12)	14/155 (9)
Dreszcze	25/125 (20)	15/52 (29)	29/155 (19)
Duszności	18/125 (14)	8/52 (15)	21/155 (14)
Gorączka	15/125 (12)	18/52 (35)	26/155 (17)
Infekcje górnych dróg oddechowych	7/125 (6)	1/52 (2)	8/155 (5)
Infekcje układu moczowego	6/125 (5)	0/52	10/155 (6)
Kaszel	11/125 (9)	5/52 (10)	22/155 (14)
Łysienie	15/125 (12)	4/52 (8)	10/155 (6)
Nadmierne pocenie się	9/125 (7)	3/52 (6)	7/155 (5)
Neutropenia	25/125 (20)	12/52 (23)	22/155 (14)
Niepokój	17/125 (14)	4/52 (8)	22/155 (14)
Nieukładowe zawroty głowy	19/125 (15)	8/52 (15)	21/155 (14)
Nudności	43/125 (34)	16/52 (31)	51/155 (33)
Objawy grypopodobne	10/125 (8)	3/52 (6)	14/155 (9)
Skurcze mięśni	12/125 (10)	5/52 (10)	5/155 (3)
Spadek apetytu	17/125 (14)	7/52 (14)	34/155 (22)
Suchość skóry	8/125 (6)	3/52 (6)	5/155 (3)
Świąd	18/125 (14)	5/52 (10)	16/155 (10)
Wymioty	17/125 (14)	3/52 (6)	18/155 (12)
Wysypka	26/125 (21)	7/52 (14)	39/155 (25)
Zaburzenia smaku	3/125 (2)	3/52 (6)	10/155 (6)
Zmęczenie	63/125 (50)	25/52 (48)	86/155 (55)
Zgon	0/125	0/52	0/155

Punkt końcowy	n/N (%)		
	SPR24	SPR12	SPR12+S±R
AE prowadzące do przerwania terapii			
Ogółem	20/125 (16)	3/52 (6)	7/155 (5)
SAE			
Ogółem	6/125 (5)	2/52 (4)	4/155 (3)
Anemia	0/125	0/52	1/55 (<1)
Pancytopenia	1/125 (1)	0/52	0/155
Arytmia	1/125 (1)	0/52	0/155
Ból w klatce piersiowej	1/125 (1)	0/52	0/155
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1/125 (1)	0/52	0/155
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0/125	0/52	1/55 (<1)
Zapalenie woreczka żółciowego	0/125	0/52	1/55 (<1)
Kamienie żółciowe	0/125	0/52	1/55 (<1)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/125 (1)	0/52	0/155
Zatrucie alkoholowe	0/125	1/52 (2)	0/155
Wypadek samochodowy	0/125	1/52 (2)	0/155
Zapalenie chrząstek żebrowych	1/125 (1)	0/52	0/155
Zabieg artroplastyki biodra	0/125	0/52	1/55 (<1)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych			
Niedokrwistość stopnia 3.	37/125 (30)	17/52 (33)	45/155 (29)
Leukopenia stopnia 3.	8/125 (7)	6/52 (12)	4/155 (3)
Leukopenia stopnia 4.	1/125 (1)	0/52	0/155
Limfopenia stopnia 3.	9/125 (7)	1/52 (2)	2/155 (1)
Limfopenia stopnia 4.	5/125 (4)	2/52 (4)	1/155 (1)
Neutropenia stopnia 3.	22/125 (18)	12/52 (23)	20/155 (13)
Neutropenia stopnia 4.	5/125 (4)	1/52 (2)	7/155 (5)
Małopłytkowość stopnia 3.	1/125 (1)	2/52 (4)	1/155 (1)
Wzrost AST stopnia 3.	4/125 (3)	2/52 (4)	1/155 (1)
Wzrost AST stopnia 4.	0/125	0/52	1/155 (1)
Wzrost ALT stopnia 3.	0/125	2/52 (4)	1/155 (1)
Wzrost ALT stopnia 4.	0/125	0/52	1/155 (1)
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	1/125 (1)	0/52	0/155
Hiperbilirubinemia stopnia 4.	0/125	0/52	1/155 (1)

Tabela 101.
Działania niepożądane raportowane w badaniu ELECTRON dla terapii trójlekowej w różnych schematach terapeutycznych

Punkt końcowy	n/N (%)		
	SR12+P4	SR12+P8	SPR12
AE ogółem			
Ogółem	9/9 (100)	10/10 (100)	11/11 (100)
Anemia	4/9 (44)	2/10 (20)	3/11 (27)
Apatia	2/9 (22)	1/10 (10)	0/11
Astenia	0/9	1/10 (10)	0/11
Bezsennaść	6/9 (67)	5/10 (50)	5/11 (45)
Biegunka	0/9	2/10 (20)	2/11 (18)
Ból	0/9	1/10 (10)	1/11 (9)
Ból gardła	1/9 (11)	1/10 (10)	1/11 (9)
Ból głowy	7/9 (78)	9/10 (90)	8/11 (73)
Ból kończyn	0/9	0/10	0/11
Ból mięśni	3/9 (33)	3/10 (30)	3/11 (27)
Ból pleców	2/9 (22)	1/10 (10)	1/11 (9)
Bóle stawów	1/9 (11)	3/10 (30)	1/11 (9)
Depresja	1/9 (11)	0/10	3/11 (27)
Drażliwość	0/9	1/10 (10)	4/11 (36)
Dreszcze	2/9 (22)	0/10	0/11
Duszność	0/9	1/10 (10)	4/11 (36)
Gorączka	1/9 (11)	1/10 (10)	2/11 (18)
Infekcja dróg moczowych	0/9	0/10	2/11 (18)
Infekcja górnych dróg oddechowych	1/9 (11)	1/10 (10)	1/11 (9)
Kaszel	1/9 (11)	0/10	0/11
Nadmierna potliwość	2/9 (22)	0/10	0/11
Neutropenia	1/9 (11)	1/10 (10)	2/11 (18)
Niepokój	2/9 (22)	0/10	1/11 (9)
Nieukładowe zawroty głowy	4/9 (44)	2/10 (20)	3/11 (27)
Nudności	3/9 (33)	4/10 (40)	2/11 (18)
Objawy grypopodobne	0/9	1/10 (10)	0/11
Obniżenie nastroju	2/9 (22)	0/10	2/11 (18)
Palpitacje	0/9	1/10 (10)	0/11
Rozdęcie brzucha	0/9	0/10	0/11
Skaleczenie	2/9 (22)	0/10	0/11
Skurcze mięśni	0/9	0/10	0/11
Spadek apetytu	2/9 (22)	0/10	3/11 (27)

Punkt końcowy	n/N (%)		
	SR12+P4	SR12+P8	SPR12
Spadek hemoglobiny	0/9	0/10	0/11
Suchość oczu	0/9	2/10 (20)	0/11
Suchość skóry	1/9 (11)	4/10 (40)	0/11
Szttywność stawów	0/9	0/10	2/11 (18)
Świąd	3/9 (33)	3/10 (30)	2/11 (18)
Uczucie zimna	0/9	1/10 (10)	2/11 (18)
Uderzenia gorąca	1/9 (11)	2/10 (20)	0/11
Wymioty	2/9 (22)	1/10 (10)	0/11
Wysypka	3/9 (33)	3/10 (30)	3/11 (27)
Zaburzenia smaku	0/9	1/10 (10)	0/11
Zmęczenie	3/9 (33)	3/10 (30)	5/11 (45)
Zgon	0/9	0/10	0/11
SAE			
Ogółem	0/9	0/10	0/11
AE prowadzące do przerwania terapii			
Ogółem	0/9	0/10	1/11 (9)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych			
Niedokrwistość stopnia 3.	2/9 (22)	2/10 (20)	5/11 (45)
Limfopenia stopnia 3.	1/9 (11)	2/10 (20)	0/11
Limfopenia stopnia 4.	0/9	0/10	0/11
Neutropenia stopnia 3.	0/9	2/10 (20)	3/11 (27)
Neutropenia stopnia 4.	2/9 (22)	1/10 (10)	2/11 (18)
Leukopenia stopnia 3.	2/9 (22)	0/10	3/11 (27)
Leukopenia stopnia 4.	0/9	0/10	0/11
Wzrost INR stopnia 3.	0/9	0/10	0/11
Wzrost ALT stopnia 3.	0/9	0/10	0/11
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	0/9	0/10	0/11

Tabela 102.
Działania niepożądane raportowane w badaniu NEUTRINO dla terapii trójlekowej

Punkt końcowy	n/N (%)
	SPR12
AE ogółem	
Ogółem	310/327 (95)
Anemia	68/327 (21)
Bezsenna	81/327 (25)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SPR12
Biegunka	39/327 (12)
Ból	33/327 (10)
Ból gardła	17/327 (5)
Ból głowy	118/327 (36)
Bóle mięśni	45/327 (14)
Bóle pleców	19/327 (6)
Bóle stawów	47/327 (14)
Depresja	31/327 (9)
Drażliwość	43/327 (13)
Dreszcze	54/327 (17)
Duszność	40/327 (12)
Gorączka	58/327 (18)
Kaszel	34/327 (10)
Łysienie	22/327 (7)
Neutropenia	54/327 (17)
Niepokój	26/327 (8)
Nieukładowe zawroty głowy	41/327 (13)
Nudności	112/327 (34)
Objawy grypopodobne	51/327 (16)
Spadek apetytu	58/327 (18)
Świąd	54/327 (17)
Wymioty	39/327 (12)
Wysypka	59/327 (18)
Zmęczenie	192/327 (59)
Zgon	0/327
AE związane z leczeniem	
Ogółem	304/327 (93)
SAE	
Ogółem	4/327 (1)
Ból brzucha	4/327 (1)
Anemia	1/327 (<1)
Krioglobulinemia	1/327(<1)
Rak krtani	1/327 (<1)
Leukopenia	1/327 (<1)
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	1/327 (<1)
Gorączka	1/327 (<1)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SPR12
Kompresyjne złamanie kręgosłupa	1/327 (<1)
SAE związane z leczeniem	
Ogółem	2/327 (1)
AE prowadzące do przerwania terapii	
Ogółem	5/327 (2)
Anemia	2/327 (1)
Wzrost kreatyniny we krwi	1/327 (<1)
Zapalenie skóry	1/327 (<1)
Nieprawidłowy wynik Hb	1/327 (<1)
Niedokrwistość hemolityczna	1/327 (<1)
Neutropenia	1/327 (<1)
Niewyraźne widzenie	1/327 (<1)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych	
Niedokrwistość stopnia 3.	8/327 (2)
Leukopenia stopnia 3.	18/327 (6)
Leukopenia stopnia 4.	0/327
Limfopenia stopnia 3.	17/327 (5)
Limfopenia stopnia 4.	0/327
Neutropenia stopnia 3.	49/327 (15)
Neutropenia stopnia 4.	17/327 (5)
Małopłytkowość stopnia 3.	1/327 (<1)
Wzrost AST stopnia 3.	9/327 (3)
Wzrost AST stopnia 4.	1/327 (<1)
Wzrost ALT stopnia 3.	7/327 (2)
Wzrost ALT stopnia 4.	0/327
Aktywność kinazy keratynowej stopnia 3.	2/327 (<1)
Wzrost aktywności lipazy stopnia 4.	1/327 (<1)

Tabela 103.
Działania niepożądane raportowane w badaniu LONESTAR-2 dla terapii trójlekowej

Punkt końcowy	n/N (%)
	SPR12
AE ogółem	
Ogółem	45/47 (96)
Anemia	14/47 (30)
Bezsenna	6/47 (13)

Punkt końcowy	n/N (%)
	SPR12
Biegunka	5/47 (11)
Ból głowy	7/47 (15)
Ból mięśni	3/47 (6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	4/47 (9)
Kaszel	4/47 (9)
Neutropenia	11/47 (23)
Nieukładowe zawroty głowy	4/47 (9)
Nudności	8/47 (17)
Objawy grypopodobne	26/47 (55)
Spadek apetytu	4/47 (9)
Świąd	3/47 (6)
Wysypka	7/47 (15)
Zmęczenie	15/47 (32)
Zgon	0/47
SAE	
Ogółem	4/47 (9)
Anemia	1/47 (2)
Krwawienie z żyłaków przełyku	1/47 (2)
Zapalenie woreczka żółciowego	1/47 (2)
Marskość wątroby	1/47 (2)
Sepsa	1/47 (2)
AE prowadzące do przerwania terapii	
Ogółem	4/47 (9)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych	
Niedokrwistość stopnia 3/4	13/47 (28)
Neutropenia stopnia 3/4.	13/47 (28)
Neutropenia stopnia 4.	3/47 (6)
Limfopenia stopnia 3/4	2/47 (4)
Leukocytopenia stopnia 3/4	3/47 (7)
Małopłytkowość stopnia 3/4.	7/47 (15)

20.6. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów

20.6.1. Zapytanie kliniczne I

Lp	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1	Afdhal 2014 [225]	Populacja/ Interwencja	Pacjenci szczególnie obciążeni, 100% pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym z/bez dekompensacji wątroby. SBV podawany przez 48 tyg.
2	Asselah 2013 [226]	Typ publikacji	Komentarz do badania ELECTRON
3	Backus 2014 [227]	Populacja/ Interwencja	Populacja zróżnicowana, 9% pacjentów z koinfekcją HIV lub po transplantacji wątroby. Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV.
4	Buggish 2014 [228]	Interwencja	Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV
5	Cha 2014 [229]	Typ publikacji	Praca poglądowa
6	Deterding 2015 [230]	Interwencja	Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV
7	Ferguson 2014 [231]	Typ publikacji	Komentarz do badania SPARE
8	Gane 2011 [232]	Typ publikacji	Publ kacja dodatkowa do badania ELECTRON; brak dodatkowych danych
9	Gane 2013 [233]	Typ publikacji	Publ kacja dodatkowa do badania FISSION-NEUTRINO
10	Gane 2013 [234]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania FISSION
11	Hassanein 2012 [235]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ATOMIC
12	Heidrich 2014 [236]	Interwencja	Brak danych dot. SBV
13	Höner Zu Siederdisen 2014 [237]	Interwencja	Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV
14	Jacobson 2013 [128]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania POSITRON
15	Kowdley 2012 [238]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ATOMIC
16	Kozbial 2014 [239]	Populacja/ Interwencja	Populacja bardzo zróżnicowana, 35% pacjentów po transplantacji wątroby. Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV.
17	McCaughan 2014 [240]	Populacja	Pacjenci szczególnie obciążeni, 100% pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym z/bez dekompensacji wątroby.
18	Meissner 2014 [241]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPARE
19	Nelson 2011 [242]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PROTON
20	Nelson 2013 [243]	Typ publikacji	Publ kacja dodatkowa do badania FUSION
21	Omata 2014 [244]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia)
22	Osinusi 2012 [245]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPARE
23	Pianko 2013 [246]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania POSITRON-FUSION
24	Rodriguez-Torres 2013 [247]	Interwencja	SBV podawany przez 28 dni
25	Ruane 2014 [248]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Ruane 2014
26	Shalimar 2014 [249]	Typ publikacji	Streszczenie badania VALENCE
27	Sharma 2013 [250]	Typ publikacji	Komentarz
28	Thompson 2014 [251]	Typ publikacji	Opracowanie zbiorcze wyników badań III fazy dot. bezpieczeństwa SBV

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
29	Vargas 2014 [252]	Populacja/ Interwencja	Populacja bardzo zróżnicowana, 36% pacjentów w oczekiwaniu na przeszczep wątroby. Brak informacji nt. zastosowanych schematów leczenia SBV.
30	Younossi 2013 [253]	Typ publikacji	Opracowanie zbiorcze wyników badań III fazy dotyczące jakości życia pacjentów leczonych SBV; brak wyników dla poszczególnych badań
31	Younossi 2013 [254]	Typ publikacji	Opracowanie zbiorcze wyników badań III fazy dotyczące jakości życia pacjentów leczonych SBV; brak wyników dla poszczególnych badań
32	Younossi 2014 [255]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

20.6.2. Zapytanie kliniczne II

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Alfaleh 2004 [256]	Interwencja	PegINFa2b + RBV w dawce niezarejestrowanej (100µg/tydz.)
2.	Aljumah 2013 [257]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
3.	Anderson 2014 [258]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
4.	Andrulli 2008 [259]	Komparator	PegINFa2a + RBV vs PegINFa2a w monoterapii
5.	Bacon 2011 (RESPOND – 2) [260]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
6.	Benhamou 2013 [261]	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem (TPV w GT4)
7.	Berak 2014 [262]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
8.	Berg 2006 [263]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg.
9.	Bota 2013 [264]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
10.	Bronowicki 2014 [265]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Asunaprewir)
11.	Brujine 2012 [266]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
12.	Bruno 2004 [267]	Interwencja	Niezgodna dawka, PegINFa2b w dawce 80 lub 100µg przez 8 tygodni, następnie 50µg przez kolejne 40 tygodni
13.	Bruno 2004 [268]	Komparator	Niezgodna dawka (PegINFa2b w dawce 1µg/kg m.c.)
14.	Bruno 2005 [269]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji (PegINFa2b w dawce 1,0µg/kg mc.)
15.	Bruno 2007 [270]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji (PegINFa2b w dawce 1,0µg/kg mc.)
16.	Bruno 2012 [271]	Typ publikacji	dodatkowa do RESPOND-2 i SPRINT-2
17.	Buti 2010 [272]	Komparator	PegINFa2a vs PegINFa2a
18.	Buti 2013 [273]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Alisporivir)
19.	Chen 2012 [274]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
20.	Chevaliez 2011 [275]	Komparator	PegINFa2a vs PegINFa2a
21.	Chou 2008 [276]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
22.	Chou 2012 [277]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
23.	Chou 2013 [278]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
24.	Cooper 2013 [279]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
25.	Coppola 2014 [280]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
26.	Cure 2012 [281]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
27.	Dalgard 2008 [282]	Komparator	PegINFa2b + RBV stosowany przez 14 tyg
28.	Dang 2012 [283]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
29.	De Compardi 2008 [284]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
30.	De Meyer 2014 [285]	Komparator	Komparator niezgodny z zarejestrowanym (Telaprewir u pacjentów z HCV GT-4)
31.	Derbala 2005 [286]	Populacja	Pacjenci z istotną klinicznie chorobą współistniejącą -schistosomatozą
32.	Derbala 2006 [287]	Populacja	Pacjenci z istotną klinicznie chorobą współistniejącą -schistosomatozą
33.	Di Bisceglie 2007 [288]	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem leczenia (PegINFa + RBV stosowany przez 12 tygodni u pacjentów z HCV, GT-1)
34.	Di Bisceglie 2014 [289]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
35.	Dogan 2013 [290]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
36.	Druyts 2012 [291]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
37.	Druyts 2014 [292]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
38.	El Wakil 2008 [293]	Typ publikacji	Abstrakt
39.	Escudero 2008 [294]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
40.	Everson 2014 (DAUPHINE) [295]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Danoprewir/Ritonawir)
41.	Fabris 2013 [296]	Komparator	Porównanie PegINFa2b + RBV vs. PegINFa2b + RBV
42.	Feng 2014 [297]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
43.	Ferenci 2009 [298]	Interwencja	Niezgodna dawka kointerwencji- Rybawiryna w dawce 400 lub 800 mg/dzień
44.	Ferenci 2014 [299]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Faldaprevir)
45.	Fernandez-Rodriguez 2014 [300]	Interwencja	Niezgodna ko interwencja (epoetynaβ)
46.	Flamm 2013 (P05685AM2) [301]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
47.	Flori 2013 [302]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
48.	Forestier 2011 [303]	Interwencja	Za krótki czas trwania terapii (14 dni)
49.	Forns 2014 (PROMISE) [304]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
50.	Foster 2011 [305]	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem (TPV w GT2/3)
51.	Francioso 2014 [306]	Komparator	PegINFa2a/b vs. PegINFa2a/b
52.	Fried 2013 (PILLAR) [307]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
53.	Gardner 2014 [308]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
54.	Góralczyk 2013 [309]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
55.	Grieve 2006 [310]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
56.	Gu 2012 [311]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
57.	Hadziyannis 2004 [312]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegINFa2a+ RBV stosowany przez 48 tyg.
58.	Hauser 2014a [313]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
59.	Hauser 2014b [314]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
60.	Helbing 2006 [315]	Komparator	PegINFa2a + RBV w standardowej dawce vs PegINFa2a + RBV w dawce niezarejestrowanej
61.	Hezode 2009 (PROVE-2) [316]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
62.	Hofman 2006 [317]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
63.	Horsmans 2008 [318]	Typ publikacji	Abstrakt
64.	Hotho 2013 [319]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
65.	Ishida 2004 [320]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
66.	Iwasaki 2014 [321]	Populacja	Populacja azjatycka
67.	Izumi 2004 [322]	Populacja	Populacja azjatycka
68.	Jacobson 2011(ADVANCE) [323]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
69.	Jacobson 2013 [324]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
70.	Jacobson 2014 (QUEST-1) [325]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
71.	Jensen 2009 [326]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegINFa2a+ RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg
72.	Katz 2012 [327]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
73.	Kawaoka 2009 [328]	Populacja	Populacja azjatycka
74.	Kershenobich 2010 [329]	Typ publikacji	List do redakcji
75.	Koff 2014 [330]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
76.	Kolakowska 2008 [331]	Typ publikacji	Publikacja w formie materiału konferencyjnego
77.	Koretz 2013 [332]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
78.	Krawitt 2006 [333]	Interwencja	PegINFa2b + RBV w dawce niezarejestrowanej (50–150µg/tydz.)
79.	Kwo 2010 (SPRINT-1) [334]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
80.	Lagging 2008 [335]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 12 tyg.
81.	Lanini 2014 [336]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
82.	Larrey 2012 [337]	Interwencja	Interwencja stosowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem (PegINFa2a + RBV; czas terapii 4 tygodnie)
83.	Lawitz 2013a [338]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Vaniprewir)
84.	Lawitz 2013b (PROTON) [339]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
85.	Lee 2005 [340]	Populacja	Populacja azjatycka
86.	Lin 2006 [341]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
87.	Lindh 2011 [342]	Komparator	PegINFa2a + R 12 tyg. vs. PegINFa2a + R 24 tyg.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
88.	Lindh 2013 [343]	Interwencja	Nie podano czasu trwania terapii
89.	Liu 2014 [344]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
90.	Mach 2011 [345]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
91.	Magni 2009 [346]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
92.	Mangia 2005 [347]	Typ publikacji	Abstrakt
93.	Mangia 2008 [348]	Komparator	PegINFa2a/b + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a/b stosowany przez 24–72 tyg.
94.	Manns 2011 (OPERA-1) [349]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
95.	Manns 2011 [350]	Komparator	(PegINFa2b w dawce 1,0µg/kg mc.)
96.	Manns 2012 [351]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa, brak ocenianych punktów końcowych
97.	Manns 2012 (OPERA-1) [349]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Vaniprewir)
98.	Manns 2014 (QUEST-2) [352]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
99.	Marcellin 2011 [353]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
100.	Marcellin 2013 (ATLAS) [354]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Danoprevir)
101.	Marcellin 2013b [355]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
102.	McHutchison 2010 (PROVE-3) [356]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
103.	McHutchison 2009a (PROVE-1) [357]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
104.	McHutchison 2009b (IDEAL) [358]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
105.	Meieron 2010 [359]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
106.	Melia 2011 [360]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania IDEAL, brak dodatkowych punktów końcowych
107.	Meyer 2012 [361]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
108.	Miyase 2012 [362]	Populacja	Populacja azjatycka
109.	Moghaddam 2011 [363]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa
110.	Muir 2014 [364]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Interferon λ)
111.	Napoli 2005 [365]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
112.	Nelson 2012 [366]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Balapiravir)
113.	Neri 2006 [367]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
114.	Nevens 2010 [368]	Populacja	1-6, brak osobnych wyników dla pacjentów z GT3-6
115.	Orlewska 2004 [369]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
116.	Park 2013 [370]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
117.	Pearlman 2007 [371]	Komparator	PegINFa2b + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2b + RBV stosowany przez 72 tyg.
118.	Pearlman 2010 [372]	Typ publikacji	List do redakcji

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
119.	Peiro 2007 [373]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
120.	Pianko 2012 [374]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (AlbInterferon)
121.	Pockros 2013 (JUMP-C) [375]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Mercitabine)
122.	Pol 2013 [376]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
123.	Poordad 2011 (SPRINT-2) [377]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
124.	Poordad 2012 [378]	Typ publikacji	dodatkowa do RESPOND-2 i SPRINT-2
125.	Qin 2012 [379]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
126.	Rangnekar 2013 [380]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
127.	Rodriguez-Torres 2009 [381]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
128.	Rodriguez-Torres 2010 [382]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
129.	Rodriguez-Torres 2013 [383]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
130.	Rodriguez-Torres 2014 [384]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Filibuvir)
131.	Rodriguez-Torres 2014 (FITNESS) [385]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Filibuvir)
132.	Roffi 2008 [386]	Interwencja	Dawka niezgodna z zarejestrowaną (PegINFa2b + RBV w dawce 1 µg/kg m.c/tydz.)
133.	Romero-Gomez 2013 [387]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
134.	Rotman 2014 [388]	Komparator	Niezgodne porównanie (PegINFa2a ± RBV vs. PegINFa2a + RBV)
135.	Saibara 2014 [389]	Interwencja	PegINFa2a w monoterapii
136.	Sanchez-Tapias 2006 [390]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg.
137.	Scherzer 2011 [391]	Interwencja	Niezgodna ko interwencja (RBV w dawce 400 mg)
138.	Scott 2014 [392]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
139.	Shepherd 2004 [393]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
140.	Sherman 2011 [394]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
141.	Shiffmann 2007 [395]	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 16 tyg.
142.	Shoeb 2014 [396]	Komparator	PegINFa2a + RBV vs. PegINFa2a + RBV
143.	Siebert 2009 [397]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
144.	Silva 2006 (COMPARE) [398]	Interwencja	Stosowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem leczenia (terapia skojarzona pegIFNa2 + RBV stosowana przez 12 tyg.)
145.	Sinha 2004 [399]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
146.	Sitole 2013 [400]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
147.	Sjogren 2007 [401]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Consensus Interferon)
148.	Sood 2014 [402]	Komparator	PegINFa2a/b + RBV 48 tyg. vs PegINFa2a/b + RBV 36 tyg.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
149.	Sporea 2006 [403]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
150.	Stepanova 2014 [404]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
151.	Su 2014 [405]	Populacja	Populacja azjatycka
152.	Sulkowski 2013 [406]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
153.	Sulkowski 2013 [407]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa , brak ocenianych punktów końcowych
154.	Sulkowski 2013 (SILEN-C1) [408]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Faldaprevir)
155.	Sun 2012 [409]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
156.	Tatum 2012 [410]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
157.	Tatum 2014 [411]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Beclabuvir)
158.	Terrault 2011 [412]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
159.	Thomson 2010 [413]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne dwóch badań, wyniki raportowane łącznie
160.	Thorlund 2014 [414]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
161.	Tong 2014 [415]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych
162.	Toyoda 2009 [416]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
163.	Tsubota 2005 [417]	Populacja	Populacja azjatycka
164.	Umemura 2014 [418]	Populacja	Populacja azjatycka
165.	Wagner 2011 [419]	Interwencja	Za krótki czas trwania terapii (8 dni)
166.	Wang 2014 [420]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
167.	Wedemeyer 2013 (PROPEL) [421]	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Mercitabine)
168.	Witthoeft 2010 [422]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
169.	Wong 2003 [423]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
170.	Wyles 2014 [424]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
171.	Yang 2013 [425]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
172.	Yang 2013 [426]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
173.	Yee 2014 [427]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
174.	Yenice 2006 [428]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
175.	Yu 2007 [429]	Komparator	PegIFNa2a + RBV stosowany przez 16 tyg.
176.	Zeuzem 2004 [430]	Komparator	PegIFNa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegIFNa2a+ RBV stosowany przez 48 tyg.
177.	Zeuzem 2011 (REALIZE) [431]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
178.	Zeuzem 2014 (ASPIRE) [432]	Populacja	Pacjenci z HCV, GT 1
179.	Zhao 2008 [433]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
180.	Zhao 2010 [434]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne

20.7. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 104.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w 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 leczenia?			
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	

Tabela 105.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

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

20.8. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 106.

Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną

Badanie	Faza badania	Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Obserwacja	Interwencja		Kontrola		p
						n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 107.

Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)		
			Interwencja schemat 1	Interwencja schemat 2	Interwencja schemat 3
Punkt końcowy					

20.9. Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 108.
Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych			
Terapia HCV GT1			
Zalecane schematy	BOC/TVR/SBV/SMV/DTV+PR	Terapie bez interferonu: SBV+SMV±R SBV+DTV±R SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	<p><u>SBV+PR:</u></p> <p>a) Terapia podstawowa b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p><u>SBV+SMV±R:</u></p> <p>a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
	24 tyg.	<p><u>TVR+PR:</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po leczeniu dwulekowym z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.^a</p>	<p><u>SBV+DTV±R:</u></p> <p>a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
		<p><u>SMV+PR:</u></p> <p>a) Terapia podstawowa^b b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	
		<p><u>DTV+PR:</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej b) Jeżeli HCV RNA < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 10. tyg., to przez kolejne 12 tyg. pacjent otrzymuje PegIFNα+RBV c) Jeżeli HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 4. tyg. i w 10. tyg. wykrywalne, to terapia trójlekowa jest kontynuowana do 24 tyg.</p>	
28 tyg.	<p><u>BOC+PR</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia^c</p>	-	

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014

- 48 tyg.**
- BOC+PR:
 a) Jeżeli wiremia stwierdzona w 8 tyg. staje się niewykrywalna w 24 tyg.^d
 b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej
- TVR+PR
 a) podstawowa terapia^e
 b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej

Przerwanie terapii

- Terapia trójlekowa z BOC:
 a) w 8 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
 b) w 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 100 IU/mL
 c) w 24 tyg. HCV RNA jest wykrywalne
- Terapia trójlekowa z TVR:
 a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
 b) wiremia wykrywalna w 24 lub 36 tyg.
- Terapia trójlekowa z SMV:
 a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wykrywalne

Terapia HCV GT2-3

Zalecane schematy	PR	SBV+PR	SBV+R	SBV+DTV±R
12	-	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej PR (z nawrotem, całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi) b) Pacjenci z marskością	GT2 a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu	-
20	-	-	GT2 a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu oraz marskością	-
16	a) Pacjenci nieleczeni, z niską wyjściową wirią (<400 tys. IU/ml) niewykrywalną po 4 tyg. terapii	-	-	-
24	a) Pacjenci nieleczeni	-	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu	GT3 a) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (lub dwulekowej z SBV) z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014			
Przerwanie terapii	Jeżeli po 12 tyg. terapii wiremia w surowicy nie zmniejszyła się co najmniej 100-krotnie	- - -	
Terapia HCV GT4			
Zalecane schematy	SBV/SMV/DTV+PR	Terapie bez interferonu: SBV+SMV±R SBV+DTV±R SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	<p><u>SBV+PR:</u> a) Terapia podstawowa b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p>SBV+SMV±R a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
	24 tyg.	<p><u>SMV+PR:</u> a) Terapia podstawowa^b b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p> <p><u>DTV+PR:</u> a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej b) Jeżeli HCV RNA < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 10. tyg., to przez kolejne 12 tyg. pacjent otrzymuje PegIFNα+RBV c) Jeżeli HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 4. tyg. i w 10. tyg. wykrywalne, to terapia trójlekowa jest kontynuowana do 24 tyg.</p>	<p><u>SBV+DTV±R</u> a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p> <p><u>SBV+R:</u> a) W przypadku braku możliwości zastosowania innych terapii bez interferonu</p>
Przerwanie terapii		<p><u>Terapia trójlekowa z SMV:</u> a) w 4 lub 12 tyg. wykrywalne HCV RNA</p>	
Terapia HCV GT5-6			
Zalecane schematy	SBV+PR	SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Terapia podstawowa	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu
Dawkowanie			
Schematy o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA		BOC	2400 mg/dz. w 3 dawkach
		TVR	2250 mg/dz. w 2 dawkach
		SMV	150 mg/dz.

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014		
	SBV	400 mg/dz.
	DTV	60 mg/dz.
Interferony	PegIFN α 2a	180 μ g/tyg.
	PegIFN α 2b	1,5 μ g/kg/tyg.
Inne	RBV	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg
Szczególne sytuacje kliniczne		
Pacjenci zakwalifikowani do transplantacji wątroby	SBV + RBV	
Pacjenci po transplantacji wątroby	SBV + DTV \pm RBV (G1/3/4/5/6) SBV + RBV (G2) SBV + SMV \pm RBV (G1/4)	

- a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
b) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
c) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PR;
d) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PR oraz 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR);
e) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
f) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
g) W tym 12–24 tyg. terapii trójlekowej – w zależności od wiremii

Tabela 109.

Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia AASLD/IDSA 2014
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej
Osoby z potwierdzonym przewlekłym WZW C, zwłaszcza pacjenci z zaawansowanymi stadiami zwłóknienia (Metavir F3), wyrównana marskość wątroby (Metavir F4), osoby po transplantacji wątroby oraz z ciężkimi pozawątrobowymi objawami WZW C.

Zalecenia AASLD/IDSA 2014						
Terapia HCV GT1						
Zalecane schematy	LDV/SBV	LDV/SBV±R	PAR/OMB/RIT+DAS±R	SBV+SMV±R	SBV+SMV	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni ^a b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości c) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR), bez marskości	a) Pacjenci z wyrównaną marskością, po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR), z marskością	GT1a a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości (+R) GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni bez marskości (-R) i z marskością (+R) b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR (-R) c) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR z wyrównaną marskością (+R)	GT1a a) Wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR, bez marskości (±R) GT1b a) Po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości	GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości
	24 tyg.	a) Pacjenci z wyrównaną marskością, po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci z marskością po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR)	a) Pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii na bazie SBV	GT1a a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z marskością (+R) b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR	a) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR, z wyrównaną marskością wątroby GT1a a) Wcześniej nieleczeni, z marskością (±R)	GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością
Terapia HCV GT2–3						
Zalecane schematy	SBV+R		SBV+PR			
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	GT2 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR	GT3 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR GT2 a) pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii			
	16 tyg.	GT2 a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością lub pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR	-			
	24 tyg.	GT3 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR	-			

Zalecenia AASLD/IDSA 2014						
Terapia HCV GT4						
Zalecane schematy	LDV/SBV	PAR/OMB/RIT+R	SBV+R	SBV+PR	SBV+SMV±R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	-	a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR	a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych
	24 tyg.	-	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	-	-
Terapia HCV GT5–6						
Zalecane schematy	SBV+PR		PR	LDV/SBV		
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	GT5 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii GT6 a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-	GT6 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii		
	48 tyg.	-	GT5 a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-		
Dawkowanie						
LDV/SBV			90mg/400mg OD			
PAR/RIT/OMB			150mg/100mg/25mg OD			
DAS			250 mg BID			
RBV			1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg			
SBV			400mg OD			
SMV			150mg OD			

Zalecenia AASLD/IDSA 2014**Szczególne sytuacje kliniczne**

Przeciwwskazania lub działania niepożądane	Schemat leczenia <u>niezalecany</u> pacjentom wcześniej nieleczonym oraz po niepowodzeniu terapii: a) TVR + PR przez 24 lub 48 tyg. b) BOC + PR przez 28 lub 48 tyg. c) PR przez 48 tyg. d) monoterapia PegIFN α , RBV lub DAA
Wcześniejsza choroba serca	a) SBV + SMV \pm R przez 12 tyg. (zalecane) b) SBV + R przez 24 tyg. (alternatywnie)
Koinfekcja HIV	a) pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: taki sam schemat jak w przypadku pacjentów z monoinfekcją HCV po zapoznaniu się z możliwym wystąpieniem interakcji między stosowanymi lekami przeciwwirusowymi
Niewyrównana marskość wątroby	a) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, z HCV GT1 lub 4 zarówno kwalifikujący się jako i nie do przeszczepu wątroby oraz pacjenci z HCC, powinni być leczeni przez doświadczonych lekarzy: LDV/SBV+R600mg (12 tyg.) b) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby oraz anemią lub nietolerancją RBV zaleca się : LDV/SBV (24 tyg.) c) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, po niepowodzeniu terapii opartej na SBV zaleca się : LDV/SBV+R600mg (24 tyg.) jako terapię alternatywną d) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, HCV GT2 lub 3 zarówno kwalifikujący się jako i nie do przeszczepu wątroby oraz pacjenci z HCC, powinni być leczeni przez doświadczonych lekarzy: SBV+R do 48 tyg.
Pacjenci po przeszczepie wątroby	a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby, z HCV GT1 lub 4 LDV/SBV+R przez 12 tyg. lub LDV/SBV+R przez 24 tyg. b) Pacjenci z HCV, GT1: SBV+SMV \pm R przez 12 tyg. lub terapia alternatywna złożona z PAR/OMB/RIT+DAS+R (pacjenci bez marskości) c) Pacjenci z HCV GT2 zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni: SBV+R przez 24 tyg. d) Pacjenci z HCV GT-3 zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni: SBV+R przez 24 tyg. (wyrównana marskość wątroby) lub SVR+R LD przez 24 tyg. (niewyrównana marskość wątroby)
Niewydolność nerek	a) Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek: nie ma konieczność zmiany dawkowania podstawowych schematów (SBV, SMV, LDV/SBV, PAR/OMB/RIT+DAS)
Ostre WZW C	a) po 6 miesiącach obserwacji można rozpocząć leczenie takim samym schematem jak w przypadku przewlekłego WZW C b) pacjenci kwalifikujący się do leczenia IFN: PegIFN α \pm RBV przez 16 tyg. (genotyp 2 lub 3 z RVR) do 24 tyg. (genotyp 1)

PAR/OMB/RIT - Paritaprewir/ombitaswir/ritonawir

a) Skrócenie terapii <12 tyg. możliwie pod warunkiem zachowania ostrożności, uzależnione od decyzji lekarza prowadzącego.

Tabela 110.

Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C

DVA 2014					
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej					
Wszyscy pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby oraz odpowiednimi parametrami hematologicznymi oraz biochemicznymi warunkującymi tolerancję leczenia. W większości przypadków leczenie rozpoczyna się u osób z włóknieniem wyższym niż wrotne (>S1 w skali METAVIR)					
Terapia HCV GT1					
Zalecane schematy	SBV+PR	SBV+R	SBV+SMV±R	SMV+PR	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) terapia podstawowa b) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby	-	a) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby z przeciwwskazaniami do terapii IFN	-
	24 tyg.	-	a) pacjenci nieleczeni bez marskości wątroby z przeciwwskazaniami do terapii IFN	-	a) pacjenci nieleczeni (bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a), bez/z marskością wątroby ^a b) pacjenci z nawrotem po leczeniu PR (bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a) z/bez marskości wątroby ^a
	48 tyg.	-	-	-	a) pacjenci po niepowodzeniu terapii PR (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na leczenie), bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a, z/bez marskości ^a
Przerwanie terapii	a) gdy poziom HCV RNA wzrasta po 4 tyg. terapii lub gdy w 8 tyg. terapii poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml			a) gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml	
Terapia HCV GT2–3					
Zalecane schematy	SBV+R		SBV+PR		
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	GT2 a) Pacjenci nieleczeni z/bez marskości wątroby	GT2 a) Pacjenci wcześniej leczeni kwalifikujący się do leczenia INF GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z/bez marskości wątroby		
	12–16 tyg.	GT2 a) Pacjenci wcześniej leczeni z/bez marskości	-		

DVA 2014	
24 tyg.	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z /bez marskości wątroby
Przerwanie terapii	a) gdy poziom HCV RNA wzrasta po 4 tyg. terapii lub gdy w 8 tyg. terapii poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml
Dawkowanie	
SBV	400 mg/dz.
SMV	150 mg/dz.
RBV	1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg) lub 1,2 g/dz. (≥ 75 kg)
PegIFNa	PegIFNa2a 180 μ g/tydz. lub PegIFNa2b 1,5 μ g/kg/tydz.
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) nie zaleca się stosowania terapii SBV + R u pacjentów z marskością wątroby oraz u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii b) nie należy leczyć terapią SMV+PR pacjentów z infekcją HCV GT1a z polimorfizmem Q80K oraz po niepowodzeniu leczenia opierającego się na BOC/TVR c) nie należy stosować SMV oraz SBV w monoterapii, redukować ich dawek, ani ponownie nimi leczyć w przypadku niepowodzenia terapii
Rak wątrobowokomórkowy	HCV, GT1–4: SBV + RBV przez 24-48 tyg. lub do czasu przeszczepu wątroby
Koinfekcja HIV	GT1/4 a) SBV + PR przez 12 tyg. (pacjenci wcześniej leczeni/nieleczeni, z/bez marskości) b) SBV + R przez 24 tyg. (pacjenci nieleczeni, bez marskości) c) SBV + SMV \pm R przez 12 tyg. (pacjenci nieleczeni z marskością, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z/bez marskości) GT2/3 a) SBV+R przez 12 tyg. (GT2) lub przez 24 tyg. (GT3)
Niewyrównana marskość wątroby	PegIFN nie wskazany w stanach umiarkowanej i ciężkiej niewydolności wątroby (Child-Pugh –Turghotee B lub C)
Przewlekła choroba nerek	Redukcja dawek PegIFNa2a (135 μ g/tydz.) i PegIFNa2b (25-50%) oraz RBV do 200 mg/dz., SBV nie rekomendowany
Pacjenci po przeszczepie wątroby	SBV + R przez 24 tyg. (ewentualnie z PegIFN)

a) W tym SMV przez 12 tyg., PR przez 24 tyg.

Tabela 111.

Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia EASL 2014							
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej							
Wszyscy uprzednio nieleczeni jak i leczeni pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby, wobec których nie ma przeciwwskazań do leczenia. U osób z minimalnym zwłóknieniem można rozważyć wstrzymanie się z terapią w oczekiwaniu na dostępność interwencji o wyższej skuteczności.							
Terapia HCV GT1							
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	DTV+PR	SBV+R	SBV+SMV±R	SBV+DTV±R	
Czas trwania terapii	12 tyg	a) Terapia podstawowa	-	-	-	a) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni
	24 tyg	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni i z nawrotem, bez/z marskością z GT1 ^{ba}	a) Pacjenci z HCV GT1 ^{bcd}	a) Pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania IFN	-	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (również po nie powodzeniu terapii BOC/TVR+PR) b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością
	48 tyg	-	a) Pacjenci z częściową lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z/bez marskości ^b	-	-	-	-
Przerwanie terapii	-	Gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA ≥25 IU/ml	=	=	=	=	

Zalecenia EASL 2014							
Terapia HCV GT2–3							
Zalecane schematy	SBV+R	SBV+PR	SBV+DTV	SBV+DTV+R			
Czas trwania terapii	12 tyg	a) Pacjenci z GT2	a) Pacjenci z GT2 marskością i/lub wcześniej leczeni b) Pacjenci z GT3	a) Pacjenci z GT3 (wcześniej nieleczeni)	a) Pacjenci z GT3 z marskością lub przewidywaną słabą odpowiedzią na terapię		
	16–20 tyg	a) Pacjenci z GT2 , wcześniej leczeni i/lub z marskością	-	-	-		
	24 tyg	a) Pacjenci z GT3 (Terapia alternatywna, rekomendowana dla pacjentów wcześniej leczonych z marskością)	-	a) Pacjenci z GT3 (wcześniej leczeni)	a) Pacjenci z GT3 i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, słabą odpowiedzią, lub pacjenci z marskością		
Terapia HCV GT4							
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	DTV+PR	SBV+DTV±R	SBV+SMV±R	SBV+R	
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) Terapia podstawowa	-	-	a) pacjenci wcześniej nieleczeni b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie i/lub pacjenci z marskością	a) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub pacjenci z marskością	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem z/bez marskości ^a	a) Zarówno nieleczeni jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ^{cd} .	a) pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub pacjenci z marskością	-	a) Pacjenci z nietolerancją IFN

Zalecenia EASL 2014

48 tyg.

a) Pacjenci wcześniej leczeni (z częściową lub brakiem odpowiedzi na terapię) z/bez marskości^b

Przerwanie leczenia

Gdy poziom HCV RNA \geq 25 IU-ml w tygodniu 4, 12 lub 24

Terapia HCV GT5–6

Zalecane schematy

SBV+PR

SBV+R

Czas trwania terapii
12 tyg
24 tyg

Terapia podstawowa

Pacjenci z nietolerancją IFN lub przeciwwskazaniami do jego stosowania

Przerwanie terapii

PegIFN

a) przerwanie leczenia PegIFN w przypadku wyraźnej depresji, gdy poziom neutrofilii spadnie $<500 \text{ mm}^3$ lub płytek krwi $<25 \text{ 000/mm}^3$

RBV

a) przerwanie leczenia RBV gdy poziom hemoglobiny $<8,5 \text{ g/dl}$;
b) przerwanie terapii gdy poziom ALT jest ponad 10x wyższy niż na początku leczenia lub dojdzie do ciężkiego zakażenia bakteryjnego

Dawkowanie

PegIFN α PegIFN α 2a 180 $\mu\text{g/tydz.}$ lub PegIFN α 2b 1,5 $\mu\text{g/kg/tydz.}$

RBV

1 g/dz. (masa ciała pacjenta $<75 \text{ kg}$) lub 1,2 g/dz. ($\geq 75 \text{ kg}$)

SBV

400 mg/dz.

SMV

150 mg/dz.

DTV

60 mg/dz.

Zalecenia EASL 2014	
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) redukcja dawki PegIFN α 2a (do 135 μ g/tydz. i następnie do 90 μ g/tydz.), a PegIFN α 2b (do 1 μ g/kg/tydz. i następnie do 0,5 μ g/kg/tydz.) gdy wystąpią ostre AEs i gdy liczba neutrofilii spadnie <750/mm ³ lub płytek krwi <50 000/mm ³ b) redukcja dawki RBV w przypadku wystąpienia silnej anemii (o 200 mg)
Koinfekcja HIV	a) taki sam schemat jak w monoinfekcji HCV, w przypadku pacjentów leczonych atazanawirem/ritonawirem lub efawirenzem należy zredukować dawkę DTV odpowiednio do 30 mg/dz. lub 90 mg/dz.
Niewyrównana marskość wątroby	a) Pacjenci czekający na przeszczep wątroby: SBV \pm DTV +R b) Pacjenci nie będą na liście oczekujących na przeszczep nie powinni być leczeni za pomocą IFN
Po przeszczepie wątroby	SBV + DTV/SMV \pm RBV przez 12-24 tyg.
Ostre WZW C	a) PegIFN przez 24 tyg. b) pacjenci z koinfekcją HIV: PR przez 24 tyg.

a) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 12 tyg. PR;

b) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 36 tyg. PR;

c) W tym 24 tyg. DTV+PR (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii nie osiągnęli poziomu HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg);

d) W tym 12 tyg. DTV+PR i kolejne 12 tyg. PR (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii osiągnęli poziom HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg).

Tabela 112.**Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C**

Zalecenia SIGN 2013		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C ^a		
Terapia HCV GT1		
Zalecane schematy	BOC^b/TVR+PR	PR

Zalecenia SIGN 2013		
Czas trwania terapii	12–16 tyg.	-
	24 tyg.	-
	48 tyg.	-
Przerwanie terapii	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z minimalnym stopniem zwłóknienia wątroby, niską wiremiami wyjściową (<400 tys. IU/ml) oraz z niewykrywalnym HCV RNA w 4. tyg. b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii (IFN+R) lub z nawrotem	-
	a) terapia podstawowa b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR c) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością d) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z marskością pod warunkiem spadku HCV RNA >1log w 4 tyg. terapii PR	-
	a) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wirerii b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z marskością pod warunkiem braku redukcji HCV RNA <1log w 4 tyg.	bd
Terapia HCV GT2–3		
Zalecane schematy		PR
Czas trwania terapii	12–16 tyg.	a) Pacjenci bez marskości, z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. leczenia
	24 tyg.	a) Terapia podstawowa
	48 tyg.	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z nawrotem
Terapia HCV GT4–6		
Zalecane schematy		PR
Czas trwania terapii	48 tyg.	a) Terapia podstawowa
Dawkowanie		
BOC/TPV		w zależności od wagi pacjenta
PR		w zależności od wagi pacjenta
Szczególne sytuacje kliniczne		
Koinfekcja z HIV	GT1: 48–72 tyg. (Leczenie powinno zostać przerwane u pacjentów z GT1, z niewykrywalnym HCV RNA w 12 tyg.) GT2–3: 24 tyg. GT inny niż 1: 48 tyg.	PegIFNα + RBV

Zalecenia SIGN 2013	
Koinfekcja z HBV	PegIFN α + RBV
Wyrównana marskość wątroby	PegIFN α + RBV
Niewydolność nerek	monoterapia IFN

a) Pacjenci z marskością także kwalifikują się do leczenia, pod warunkiem braku przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii;
 b) W tym 4 tyg. faza wstępna PR, następnie kontynuacja terapii trójlekowej BOC+PR do 48 tyg.

Tabela 113.
Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WGO 2013		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C		
Terapia HCV GT1		
Zalecane schematy	BOC/TVR+PR	PR
Czas trwania terapii	48 tyg.	a) pacjenci nieleczeni z genotypem non-CC IL28B oraz zwłóknieniem wątroby (F3-F4) b) po niepowodzeniu terapii dwulekowej lub monoterapii
		a) terapia podstawowa (Pacjenci z genotypem CC IL28B, zwłóknieniem wątroby F1-F2)
Przerwanie terapii	<u>Terapia trójlekowa z BOC:</u> a) HCV RNA \geq 100 IU/ml w 12 tyg. i wykrywalne w 24 tyg. <u>Terapia trójlekowa z TVR:</u> a) HCV RNA > 1000 IU/ml w 4 i 12 tyg. oraz wykrywalne w 24 tyg.	bd
Terapia HCV GT2–3		
Zalecane schematy	PR	
Czas trwania terapii	16 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z niską wyjściową wiremią oraz GT2, którzy osiągnęli RVR ^b
	24 tyg.	a) Terapia podstawowa dla pacjentów wcześniej nieleczonych w zależności od osiągnięcia RVR ^b
	48 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, którzy nie osiągnęli RVR lecz osiągnęli EVR ^c

Zalecenia WGO 2013	
72 tyg.	a) Po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z częściowym EVR w 12 tyg. ^a oraz niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 24tyg.
Przerwanie terapii	a) Jeżeli w 12 tyg. terapii HCV RNA jest wykrywalne lub nie spadło poniżej 2log ₁₀
Terapia HCV GT4–6	
Zalecane schematy	PR
Czas trwania terapii	24 tyg. a) Pacjenci z GT4, wyjściową wiremią <400 tys. IU/ml i niewykrywalnym HCV RNA w 4 tyg. terapii
	48 tyg. a) Pacjenci, którzy osiągnęli EVR ^c w 12 tyg.
	72 tyg. a) Pacjenci z częściowym EVR w 12 tyg. ^a oraz niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 24tyg.
Przerwanie terapii	a) Jeżeli w 12 tyg. terapii HCV RNA jest wykrywalne lub nie spadło poniżej 2log ₁₀
Dawkowanie	
PegIFNα2a +RBV	GT1 i 4–6: PegIFNα2a 180 µg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień GT2–3: PegIFNα2a 180 µg/tydz. + RBV 800 mg dzień
PegIFNα2b + RBV	GT1 i 4–6: PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień GT2–3: PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz. + RBV 800 mg/dzień
BOC/TVR+PegIFNα + RBV	bd
Szczególne sytuacje kliniczne	
Pacjenci nieleczeni z G2/3 z krajów o ograniczonych zasobach	IFN + RBV
Ostre WZW C	PegIFNα lub IFN

a) Spadek HCV RNA o 2 log₁₀ w 12 tyg.;

b) RVR zdefiniowane jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 4 tyg. leczenia;

c) EVR zdefiniowane jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 tyg. leczenia;

Tabela 114.
Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WHO 2014				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C				
Terapia HCV GT1				
Zalecane schematy	BOC/TVR/SMV+ PR	PR	SBV+R±P	
12 tyg.	-	-	a) terapia podstawowa	
Czas trwania terapii	24 tyg.	<u>SMV:</u> a) pacjenci z genotypem 1b b) pacjenci z genotypem 1 a bez polimorfizmu Q80K ^a c) Pacjenci z marskością d) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz z nawrotem	a) jeśli wiremia <40 000 – 800 000 IU/ml	a) pacjenci nieleczeni z przeciwwskazaniami do IFN
	48 tyg.	<u>BOCb/TVRc:</u> a) terapia podstawowa ^d <u>SMV:</u> a) pacjenci z częściową lub brakiem odpowiedzi na leczenie ^c	a) terapia podstawowa	-
	72 tyg.	-	a) wiremia wykrywalna w 12 tyg. (spadek poziomu $\geq 2\log_{10}$) i HCV RNA negatywne w 24 tyg.	-
	Przerwanie terapii	<u>SMV:</u> HCV RNA > 25 IU/ml w 4, 12 lub 24 tyg.	a) spadek poziomu wiremii o $< 2\log_{10}$ i/lub HCV RNA wykrywalne w 24 tyg.	bd
Terapia HCV GT2–3				
Zalecane schematy	PR	PR	SBV+R±P	
Czas trwania terapii	12 tyg.	-	a) Terapia podstawowa b) Pacjenci z GT2 (terapia dwulekowa)	
	12–16tyg	a) Pacjenci z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. terapii		
	24 tyg.	a) Terapia podstawowa	a) Pacjenci z GT3 (terapia dwulekowa)	
	48 tyg.	a) Pacjenci z marskością	-	

Zalecenia WHO 2014		
Przerwanie terapii	a) spadek poziomu wirerii o < 2log ₁₀ do 12 tyg. terapii i/lub wykrywalny poziom w 24 tyg.	-
Terapia HCV GT4		
Zalecane schematy	PR	SBV+R+P
Czas trwania terapii		
12 tyg.	-	a) terapia podstawowa
24 tyg.	a) jeśli wiremia < 40 000 – 800 000 IU/ml	-
48 tyg.	a) terapia podstawowa	-
72 tyg.	a) wiremia wykrywalna w 12 tyg. (spadek poziomu ≥ 2log ₁₀) i HCV RNA negatywne w 24 tyg.	-
Przerwanie terapii	a) spadek poziomu wirerii o < 2log ₁₀ i/lub HCV RNA wykrywalne w 24 tyg.	-
Dawkowanie		
PegIFNα2a+RBV		
PegIFNα2b+RBV		bd
BOC/TVR+PR		
Szczególne sytuacje kliniczne		
Koinfekcja z HIV		PR BOC/TVR/SBV/SMV + PR SBV+R

a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFNα+RBV);

b) W tym 4 tyg. faza wstępna PR, następnie kontynuacja terapii trójlekowej BOC+PR do 28 lub 48 tyg;

c) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFNα+RBV);

d) Długość terapii uzależniona od uzyskiwanej odpowiedzi, u niektórych pacjentów (zwłaszcza wcześniej nieleczonych) może być skrócona do 28 tyg. (BOC) lub 24 tyg. (TPV).

Tabela 115.

Wytyczne wydane przez Konsensus Brytyjski (UK 2014) dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z WZW C

Zalecenia UK 2014
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej
bd

Zalecenia UK 2014				
Terapia HCV GT1				
Zalecane schematy		SBV+PR	SMV+PR	FDV+PR
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z/bez marskości lub zaawansowanego zwłóknienia wątroby	-	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^a	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^b
	48 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni ^{cd}	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^{ed}
Terapia HCV GT2–3				
Zalecane schematy		SBV+R	SBV+PR	PR
Czas trwania terapii	12 tyg.	GT2 a) Pacjenci nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii c) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii c) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem	-
	24 tyg.	GT3 a) Pacjenci z marskością i zaawansowanym zwłóknieniem wątroby b) Pacjenci wcześniej nieleczeni c) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni
Terapia HCV GT4–6				
Zalecane schematy		SBV+PR		SMV+PR
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) Terapia podstawowa (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni) b) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem ^f		-
	24 tyg.	-		a) Terapia alternatywna ^{ad} (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni) ^f
	48 tyg.	-		a) Terapia alternatywna ^{cd} (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni) ^f
Dawkowanie				
		SBV		400 mg

Zalecenia UK 2014	
SMV	bd
FDV	120 mg
RBV	bd
PegINF	bd
Przerwanie terapii	
SMV+PR	Zgodnie z zasadami RGT ^d
Szczególne sytuacje kliniczne	
Koinfekcja z HIV	a) Zalecane schematy terapeutyczne analogicznie jak w przypadku pacjentów z monoinfekcją. b) Należy zachować ostrożność mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji między lekami przeciwwirusowymi. Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy.
Niewydolność wątroby wywołana HCV	a) Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie terapii b) Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy w specjalistycznych ośrodkach
Pacjenci przed i po transplantacji	a) Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy w specjalistycznych ośrodkach

FDV - faldaplewir

a) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 12 tyg. PR;

c) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 36 tyg. PR;

b) W tym 12 tyg. FDV+PR i kolejne 12 tyg. PR;

d) Czas terapii uzależniony od uzyskanej odpowiedzi (RGT, ang. *Response Guided Therapy*);

e) W tym 12 tyg. FDV+PR i kolejne 36 tyg. PR;

f) Wybór preferowanej terapii jest kwestią indywidualną do rozpatrzenia przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu WZW C.