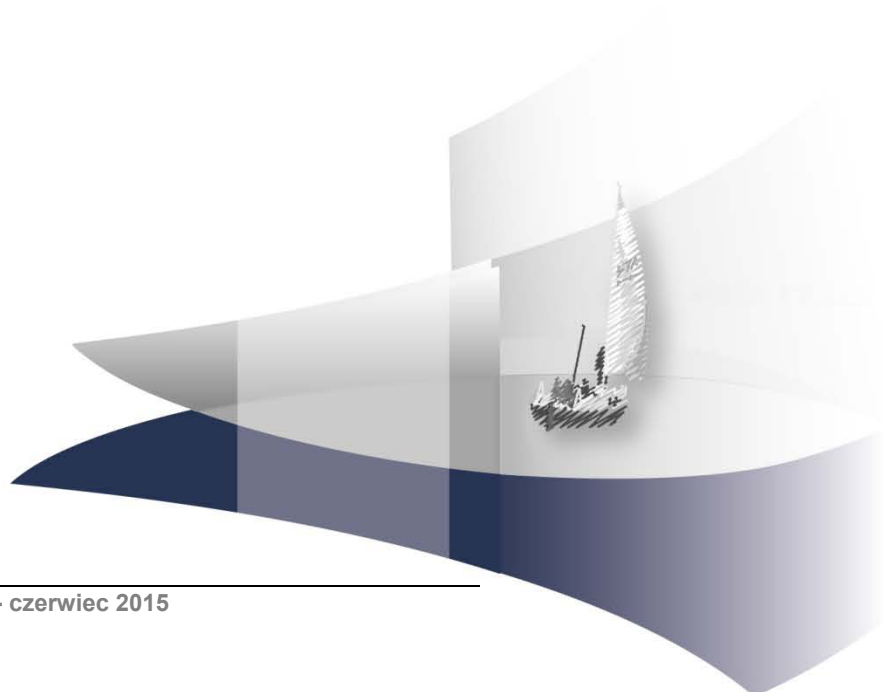


ANALIZA KLINICZNA

DAKLATASWIR W SKOJARZENIU Z INNYM DOUSTNYM LEKIEM PRZECIWWIRUSOWYM W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

UZUPEŁNIENIE

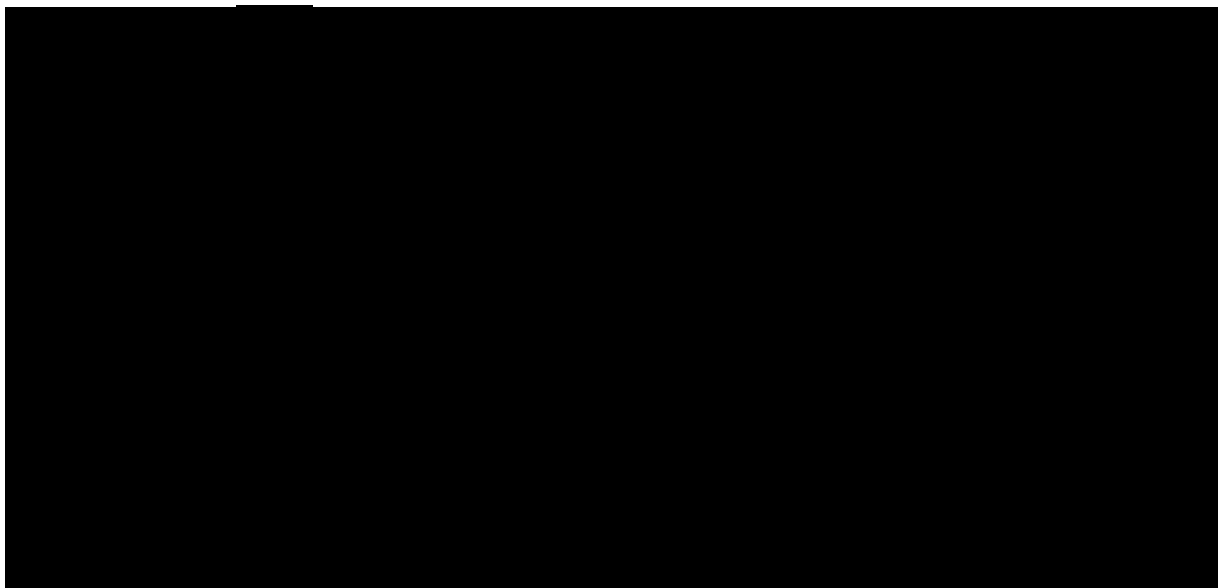
Wersja 1.0



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: 5 marca 2015 roku



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

Kontrola obliczeń: [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:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	8
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	16
1.3. Definiowanie problemu decyzyjnego	17
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
2.1. Definicja.....	18
2.2. Etiologia i patogenez.....	18
2.2.1. Budowa wirusa	18
2.2.2. Genotypy wirusa	19
2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka.....	20
2.3. Rozpoznanie	21
2.3.1. Diagnostyka	21
2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania	22
2.4. Przebieg choroby	23
2.4.1. Powikłania i rokowanie.....	25
2.5. Epidemiologia.....	26
2.6. Leczenie	29
2.7. Ocena skuteczności leczenia.....	31
2.8. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C.....	32
2.9. Korelacja między SVR12 a SVR24	33
3. REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W PWZW C (GENOTYP 1).....	34
3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C	34
3.1.1. Badanie genotypu wirusa i mutacji.....	35
3.2. Pacjenci nieleczeni.....	35
3.2.1. Rekomendacje polskie	35
3.2.2. Rekomendacje zagraniczne.....	37
3.3. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej opartej na PEG IFN α	39
3.3.1. Rekomendacje polskie	39
3.3.2. Rekomendacje zagraniczne.....	39
3.4. Podsumowanie.....	40
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	42
4.1. Status rejestracyjny preparatów stosowanych w pWZW C	42

4.2.	Schematy terapeutyczne stosowane w pWZW C refundowane w Polsce	42
4.3.	Rekomendacje Agencji HTA	47
5.	KOSZTY TERAPII	52
5.1.	Dawkowanie	52
5.2.	Ceny leków	52
5.3.	Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	54
6.	DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO I ZAKRESU ANALIZ	55
7.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	60
7.1.	Daklataswir	60
7.2.	Sofosbuwir	62
7.3.	Asunaprewir	65
7.4.	Boceprewir	66
7.5.	Telaprewir	69
7.6.	Pegylowany interferon alfa-2a	71
7.7.	Pegylowany interferon alfa-2b	74
7.8.	Rybawiryna	79
8.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	85
8.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	85
8.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	85
8.2.1.	Badania dotyczące terapii opartej na DCV	85
8.2.2.	Badania dotyczące komparatorów	87
8.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	90
8.3.1.	Strategia wyszukiwania	91
8.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	91
8.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji	92
8.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	92
8.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	93
8.5.	Analiza statystyczna wyników	93
8.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	94
9.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	95
9.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	95
9.1.1.	Schemat selekcji badań dla terapii opartej na DCV	95
9.1.2.	Schemat selekcji badań dla terapii opartej na BOC i TVR	97

9.1.3. Schemat selekcji badań dla terapii PR.....	100
9.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	101
10. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI.....	114
10.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni	114
10.1.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej	114
10.1.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby	115
10.1.3. Porównanie daklataswiru w terapii doustnej z komparatorami.....	118
10.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV).....	120
10.2.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej.....	120
10.2.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby	121
10.2.3. Porównanie daklataswiru w terapii doustnej z komparatorami.....	123
10.3. Pacjenci z HCV GT1b z przeciwwskazaniami do terapii PR/nietolerujący PR.....	124
10.3.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej.....	125
10.3.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby	125
11. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA.....	127
11.1. Pacjenci z HCV G1b uprzednio nieleczeni oraz z przeciwwskazaniami do terapii PR/nietolerujący terapii PR	127
11.1.1. Porównanie bezpośrednie.....	127
11.1.2. Porównanie pośrednie	129
11.2. Pacjenci z HCV G1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV).....	130
11.2.1. Porównanie bezpośrednie.....	130
11.2.2. Porównanie pośrednie	130
12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	132
12.1. Komunikaty bezpieczeństwa.....	132
12.1.1. Interwencje (daklataswir, sofosbuvir, asunaprewir).....	132
12.1.2. Komparatory (TVR, BOC, PEG IFN, RBV).....	134
12.2. Działania niepożądane uwzględnione w ChPL	138
13. WNIOSKI	144
13.1. Skuteczność terapii	144
13.1.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	144
13.1.2. Pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni PR	145

13.1.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii interferonem	145
13.2. Bezpieczeństwo terapii	146
14. OPRACOWANIA WTÓRNE	147
15. OGRANICZENIA.....	150
16. Dyskusja	151
17. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	155
18. BIBLIOGRAFIA	156
19. SPIS TABEL	176
20. SPIS RYSUNKÓW.....	179
21. ANEKS.....	180
21.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	180
21.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skalach Jadad i NICE	186
21.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy	187
21.3.1. Interwencja (DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy)	187
21.3.2. Komparatory.....	204
21.4. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla interwencji (DCV + SOF, DCV + ASV) stosowanej u pacjentów z HCV GT1b	215
21.4.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni.....	215
21.4.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)	217
21.4.3. Pacjenci z HCV GT1b z przeciwwskazaniami do terapii IFN/nietolerujący IFN.....	220
21.5. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla komparatorów (BOC + PR, TVR + PR, PR) stosowanych u pacjentów z HCV GT1b	221
21.5.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni.....	221
21.5.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)	222
21.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla interwencji (DCV + SOF, DCV + ASV) stosowanej u pacjentów z HCV G1b	223
21.6.1. Pacjenci nieleczeni.....	223
21.6.2. Pacjenci uprzednio leczeni PR.....	234
21.7. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla komparatorów (BOC + PR, TVR + PR, PR) stosowanych u pacjentów z HCV G1b	244
21.7.1. Pacjenci nieleczeni.....	244
21.7.2. Pacjenci uprzednio leczeni PR.....	252

21.8. Badania w toku.....	253
21.9. Badania wykluczone	263

INDEKS SKRÓTÓW

Skróty zastosowane w analizie

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, inaczej AIAT (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
Anty HCV	Przeciwciało skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, inaczej AspAT (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ASV	Asunaprewir
bd	Brak danych
BOC	Boceprewir
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
DAA	Czynniki bezpośrednio działające na wirusa (<i>Direct Acting Antiviral Agents</i>)
DCV	Daklataswir
DDD	Definiowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of Liver Diseases</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ETR	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)

EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G	Genotyp
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>French National Authority for Health</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 zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon
IL 28	Interleukina 28
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare product Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
Nb	Liczebność populacji grupy badanej
NCCN	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
Nk	Liczebność populacji grupy kontrolnej

NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
OI	Okres interwencji
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pc.	Powierzchnia ciała
PEG IFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PEG IFNα-2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PEG IFNα-2b	Pegylowany Interferon α 2b (<i>Pegylated Interferon α2b</i>)
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>partial Early Virological Response</i>)
PLC	Placebo
PR	Schemat złożony z pegylowanego interferonu α 2a/2b i rybawiryny
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative benefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)

RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virological Response</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytycznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMV	Symeprewir
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 lub 24 tyg. od zakończenia terapii (<i>Sustained Virological Response</i>)
TE	Pacjenci wcześniej leczeni (<i>Treatment Experienced</i>)
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>Treatment Naive</i>)
TVR	Telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

Skróty dla schematów terapeutycznych zastosowane w analizie

BOC + PR	Boceprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną
DCV + ASV	Daklataswir w skojarzeniu z asunaprewirem
DCV + SOF	Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem
PR	Pegylowany interferonem alfa i rybawiryna
TVR + PR	Telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV) stosowanego w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b (GT1b) oraz z włóknieniem wątroby odpowiadającym zaawansowaniu \geq F2 w 5-stopniowej skali (F0–F4).

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b (GT1b) oraz z włóknieniem wątroby odpowiadającym zaawansowaniu \geq F2 w 5-cio stopniowej skali (F0–F4):

- uprzednio nieleczonych,
- uprzednio leczonych nieskutecznie pegylowanym interferonem (PEG INF α) i rybawiryną (RBV),
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu (INF) lub u których wystąpiła nietolerancja INF.

Skuteczność schematów terapeutycznych zawierających daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym DAA badana była przede wszystkim u pacjentów zakażonych najczęściej występującym w Polsce (86% chorych z GT1, a spośród nich 97,5% chorych z HCV o podtypie 1b) oraz obarczonym wysokim ryzykiem rozwoju powikłań, HCV o genotypie 1b. Wobec powyższego populacja docelowa została ograniczona do chorych z zakażeniem HCV o genotypie 1b (GT1b). Ponadto populację docelową zawężono do grupy pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali (F0–F4), gdyż u tych chorych ryzyko wystąpienia progresji choroby jest większe, a czas do wystąpienia marskości wątroby krótszy.

Interwencja

Wnioskowana technologia medyczna obejmuje terapię opartą na daklataswirze (preparat leczniczy Daklinza, DCV) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV. Daklataswir jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych w dawce 60 mg (1 tabletką 1 x dziennie), w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Komparatory

Spośród schematów rekomendowanych przez wytyczne kliniczne do leczenia pWZW C wywołanego HCV o genotypie 1 w Polsce refundowane są obecnie tylko wybrane opcje terapeutyczne, które stanowią komparatory dla ocenianej interwencji tj. daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym:

- w populacji pacjentów nieleczonych:
 - terapia dwulekowa złożona z PEG INF α i RBV (PR),
 - terapia trójlekowa TVR + PR (ograniczenie do populacji z IL28B TT),
 - terapia trójlekowa BOC + PR (ograniczenie do populacji z IL28B TT),

- w populacji pacjentów uprzednio leczonych schematem PR:
 - terapia trójlekowa TVR + PR,
 - terapia trójlekowa BOC + PR,
- w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu:
 - brak refundowanych schematów niezawierających INF α , dlatego w tej grupie chorych jedyną dostępną opcją pozostaje terapia objawowa.

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR24),
- trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12),
- wystąpienia przełomu wirusologicznego,
- wystąpienia nawrotu choroby,
- bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych).

W przypadku badań nad pWZW C do oceny odpowiedzi na stosowane leczenie najczęściej wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii (HCV RNA) obserwowany po odpowiednio 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, jest zatem zastępczym punktem końcowym o charakterze surogatu, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C jest w pełni akceptowane przez EMA i FDA. Wykazano bowiem, że uzyskanie przez pacjenta SVR powoduje redukcję ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C. W badaniach klinicznych stosuje się najczęściej SVR12 oraz SVR24. Instytucje regulujące standardy przeprowadzania badań klinicznych nad pWZW C dopuszczają możliwość oceny skuteczności zarówno poprzez SVR12 jak i SVR24, co wynika z silnej korelacji między SVR12 i SVR24. W związku z powyższym w niniejszej analizie klinicznej jako główny punkt końcowy przyjęto trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną w 24. tygodniu od zakończenia terapii (SVR24), a w przypadku braku tego punktu końcowego uwzględniano trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną w 12. tygodniu od zakończenia terapii (SVR12).

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących daklataswir w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym z komparatorami lub badań umożliwiającymi ich porównanie pośrednie (statystyczne lub jakościowe).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy odrębne przeszukania nastawione na identyfikację badań klinicznych dla ocenianej interwencji (DCV w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV) oraz dla komparatorów – terapii trójlekowej (TVR/BOC + PR) oraz terapii dwulekowej (PR).

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 6127 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 25 badań klinicznych, w tym:

- 7 badań dla daklataswiru w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym (sofosbuwir lub asunaprewir):
 - 3 badania obejmujące populację chorych nieleczonych,
 - 6 badań obejmujących populację pacjentów nieskutecznie leczonych PR,
 - 3 badania obejmujące populację chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją INFα.
- 5 badań dla schematu TVR + PR:
 - 3 badania obejmujące populację chorych nieleczonych,
 - 5 badań obejmujących populację pacjentów nieskutecznie leczonych PR,
- 3 badania dla schematu BOC + PR,:
 - 2 badania obejmujące populację chorych nieleczonych,
 - 1 badanie obejmujących populację pacjentów nieskutecznie leczonych PR,
- 14 badań dla schematu PR dla populacji pacjentów nieleczonych.

We wszystkich badaniach uwzględniono chorych niezależnie od stopnia włóknienia wątroby, przy czym w części z nich kryterium wykluczenia stanowiła marskość wątroby. Odnalezione badania charakteryzowały zróżnicowaną jakością metodyczną. We wszystkich pracach głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) oceniana po 12 i/lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Ponadto w części prac raportowano dane odnośnie przełomu wirusologicznego, nawrotu choroby, a także bezpieczeństwa terapii.

Odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio schemat DCV + ASV vs TVR + PR (Chayama 2014) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu przewlekłego zakażenia HCV. Żadne z pozostałych badań dla daklataswiru nie zawierało właściwej grupy kontrolnej (całkowity brak kontroli lub porównanie w zakresie różnych schematów opartych na DCV). W związku z powyższym w odniesieniu do pozostałych opcji terapeutycznych przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową, polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników.

■ Wyniki analizy skuteczności

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że odsetek pacjentów z SVR w ramieniu DCV + ASV był znamienne wyższy niż w ramieniu TVR + PR zarówno populacji łącznej tj. bez względu na stopień włóknienia wątroby (89% vs 62%), jak również w populacji docelowej tj. u chorych ze stopniem włóknienia \geq F2 (92% vs 51%), co odpowiada różnicy pomiędzy grupami 26% oraz 41% odpowiednio w populacji ogólnej oraz w podgrupie z włóknieniem wątroby w stopniu \geq F2. Porównanie jakościowe wskazuje, że najwyższą skutecznością cechuje się schemat złożony z daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV, w przypadku którego SVR wynosił około 90% dla populacji ogólnej oraz 92% w podgrupie pacjentów ze stopniem włóknienia wątroby co najmniej F2. Skuteczność pozostałych opcji terapeutycznych była niższa, pozwalając uzyskać SVR u połowy chorych stosujących schemat PR, oraz u 65–78% chorych stosujących schemat trójlewkowe zawierające BOC lub TVR.

Pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni terapią PR

W populacji pacjentów uprzednio leczonych schematem PR zastosowanie daklataswiru w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym związane było ze średnią skutecznością wynoszącą 82%, która wahała się od 80% w podgrupie z brakiem odpowiedzi lub z częściową odpowiedzią na leczenie, do 96% wśród pacjentów po nawrocie choroby. Skuteczność pozostałych opcji terapeutycznych była niższa, pozwalając uzyskać SVR u 65–71% chorych stosujących schematy trójlekowe oparte o BOC lub TVR.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii interferonem lub z nietolerancją interferonu

Zastosowanie daklataswiru w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją INF prowadziło do uzyskania SVR u 84% pacjentów.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że w grupie DCV + ASV istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu TVR + PR było ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń powodujących zaprzestanie terapii, anemii, wysypki, wymiotów, nudności, gorączki czy obniżenia apetytu. Zdarzenia niepożądane oceniane w ramach zidentyfikowanych badań powodowane przez ocenianą interwencję miały charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały zmęczenie, ból głowy, nudności i biegunka. Te same zdarzenia, aczkolwiek z wyższą częstością raportowano w badaniach dotyczących komparatorów tj. (TVR/BOC + PR, PR). Co więcej, terapie dwulekowe (PR) oraz trójlekowe (TVR/BOC + PR) związane są z innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak: anemia, wysypka i świąd, czy objawy psychicznych, które rzadziej występują w przypadku terapii opartej DCV.

■ Wnioski końcowe

Wykazano, że stosowanie daklataswiru w terapii skojarzonej z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u około 90% pacjentów z HCV GT1b, co jest wynikiem znacznie przewyższającym skuteczność aktualnie dostępnych terapii. W porównaniu bezpośrednim wykazano znamienne statystycznie przewagę schematu DCV + ASV nad TVR + PR, a zaobserwowana różnica zwiększała się wraz ze wzrostem stopnia włóknienia wątroby. Profil bezpieczeństwa DCV stosowanego w terapii doustnej z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym jest korzystniejszy niż aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV) stosowanego w doustnej terapii w skojarzeniu z innym doustnym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b (GT1b) oraz z włóknieniem wątroby odpowiadającym zaawansowaniu \geq F2 w skali 5-cio stopniowej (F0–F4):

- uprzednio nieleczonych,
- uprzednio leczonych nieskutecznie pegylowanym interferonem i rybawiryną,
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Leczenie pWZW C ma na celu eliminację HCV z ustroju chorego, a odzwierciedleniem skuteczności jest niewykrywalny poziom HCV RNA we krwi chorego w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu terapii, czyli uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Do tej pory w Polsce standardem leczenia pWZW C wywołanego zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) o genotypie 1 pozostaje terapia interferonem w skojarzeniu z rybawiryną (schemat PR), a u części pacjentów również terapia trójlekowa złożona z TVR lub BOC skojarzonych z PR.

Stosowane terapie wiążą się jednak z pewnymi ograniczeniami związanymi z formą podania leku oraz czasem trwania terapii. PEG IFN α należy podawać jako podskórny zastrzyk raz w tygodniu, a pełny schemat najczęściej stosuje się przez 48 tygodni. Skuteczność terapii PR różni się w zależności od genotypu, jednak dla genotypu 1 (GT1) zazwyczaj nie przekracza 50%. Terapia trójlekowa trwa od 24 tyg. do 48 tyg., a dostęp do niej w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego posiadają chorzy z HCV GT1, powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer'a, uprzednio leczeni nieskutecznie PR oraz zawężona grupa chorych uprzednio nieleczonych, u których występuje genotyp RS 12979860 IL–28 TT. Skuteczność tej terapii wynosi 60%–80% w zależności od pacjenta. Wszystkie refundowane obecnie w Polsce schematy terapeutyczne zawierają w swym składzie interferon w skojarzeniu z RBV, których stosowanie związane jest z występowaniem wielu uciążliwych działań niepożądanych, takich jak leukopenia, neutropenia, zaburzenia psychiczne, anemia czy szereg działań grypopodobnych. Dodanie boceprewiru lub telaprewiru zwiększa częstość występowania tych zdarzeń, a także powoduje nowe

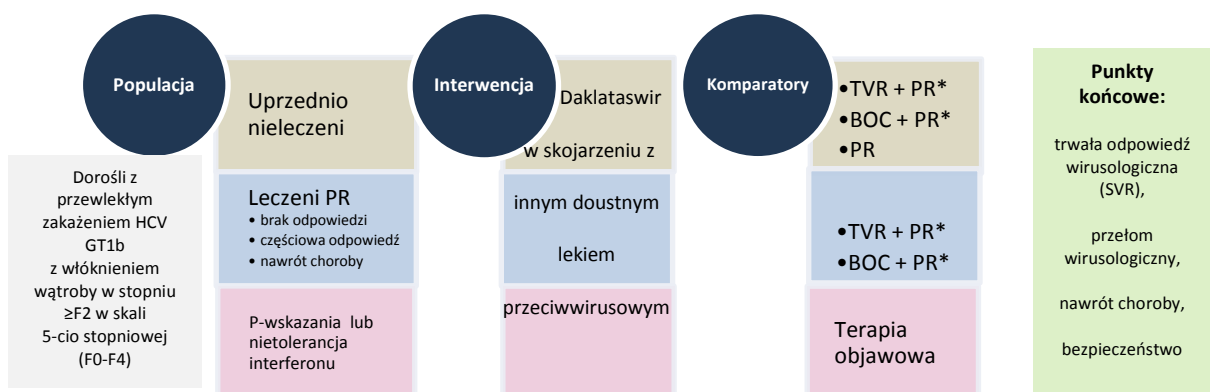
takie jak dolegliwości skórne, w tym ciężkie i zagrażające życiu czy reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu. Ponadto w Polsce we względu na przeciwwskazania do stosowania interferonu istnieje grupa pacjentów niemogących stosować terapii go zawierających.

Daklataswir należy do nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – *Direct Acting Antivirals*) o aktywności anty HCV. Jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV, a jej działanie polega na hamowaniu zarówno replikacji wirusowego RNA, jak i tworzenia wirionu. Daklataswir jest lekiem stosowanym doustnie, który może być stosowany w terapii skojarzonej z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym bez konieczności dodawania interferonu oraz w niektórych przypadkach również bez rybawiryny, a maksymalny czas trwania terapii wynosi 24 tyg. Posiada korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z opcjami terapeutycznymi obecnie stosowanymi w Polsce, a jej skuteczność działania sięga 80–100% przewyższając możliwości dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych. Ponadto, terapia DCV charakteryzuje się prostym schematem dawkowania, co może przyczynić się do poprawy stopnia *compliance* oraz utrzymania wysokiej skuteczności, sprawiając, że więcej pacjentów kończy terapię z sukcesem.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt uciążliwości obecnej terapii związanej z niższą skutecznością, gorszym profilem bezpieczeństwa oraz długim czasem jej trwania, udostępnienie terapii opartej na daklataswirze chorym z pWZW typu C ma istotne znaczenie epidemiologiczno-kliniczne oraz ekonomiczne, bowiem wyższa skuteczność terapii może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, prowadzić do wydłużenia przeżywalności, poprawiać jakość życia, ograniczyć zakaźność i szerzenie się zakażenia HCV, generując tym samym oszczędności dla płatnika związane ze zmniejszeniem zakażeń HCV w populacji.

1.3. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Uzasadnienie wyboru PICO wraz z uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 6).



* TVR/BOC dotyczy schematu leczenia skojarzonego z rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer'a; uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL–28 TT.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

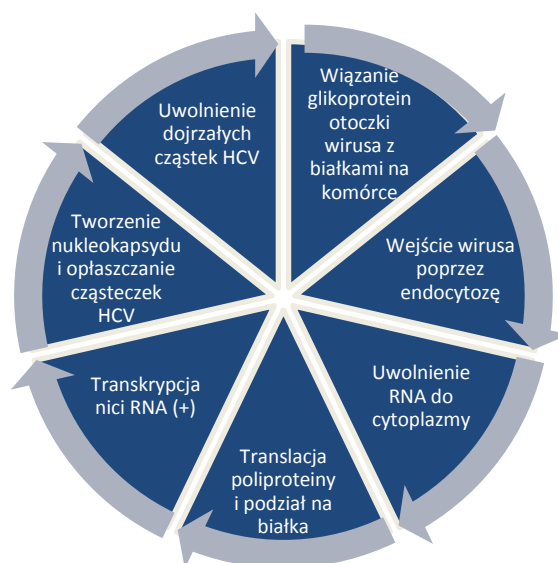
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (łac. *hepatitis viralis chronica C*, ang. *chronic viral hepatitis C*, pWZW C) klasyfikowane według ICD–10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo–zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). [3, 4] PWZW C jest kontynuacją ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [5]

2.2. Etiologia i patogenezą

2.2.1. Budowa wirusa

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój pWZW C jest wirus HCV. Na cząstkę tego wirusa składa się jednoniciowy RNA genom o wielkość ok. 9,6 tys. nukleotydów i dodatniej polaryzacji (+) zamknięty w białkowej otoczce. Materiał genetyczny zsekwencjowano w roku 1989, co też pozwoliło na określenie przynależności wirusa do rodziny *Flaviviridae* (*flawiwirusy*). Wirus zakaża dzięki interakcjom z białkami powierzchniowymi komórek wątroby gospodarza i dostaje się do ich wnętrza poprzez endocytozę. Następnie uwalniany jest RNA, który staje się matrycą do produkcji białek wirusa i powielenia RNA przez mechanizmy komórkowe gospodarza. Graficznie cykl ten przedstawiono poniżej (Rysunek 1). [6–8]

Rysunek 1.
Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [6–8]



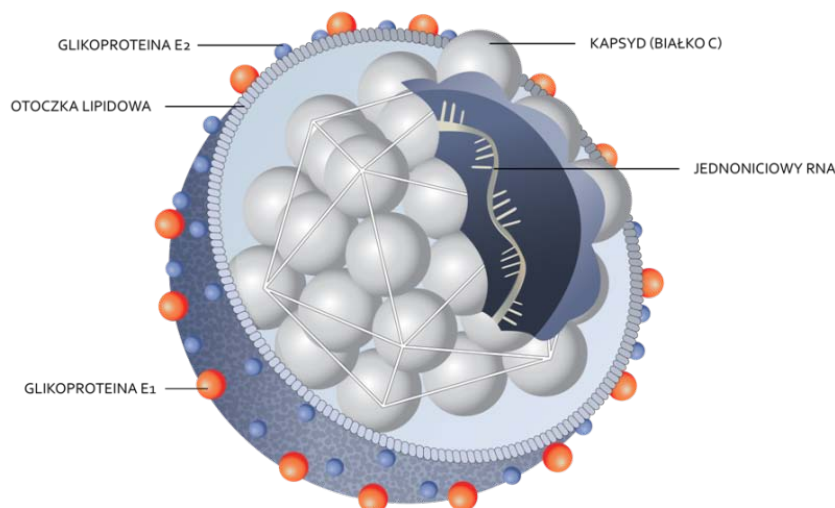
Wirus HCV głównie namnaża się w komórkach wątroby, ale stwierdzono również obecność replikatywnej formy wirusa w innych komórkach i narządach, m.in. komórkach dendrytycznych i limfocytach B, trzustce, mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie. Pozawątrobowe lokalizacje wirusa mogą stanowić potencjalne rezerwuary jego cząsteczek. [8, 9]

Łącznie RNA wirusa HCV koduje 10 białek:

- trzy strukturalne tworzące wirion: C, E1 i E2, spośród których dwa ostatnie odpowiadają za wnikanie wirusa do komórek gospodarza,
- siedem niestrukturalnych, odpowiadających za namnażanie się wirusa w organizmie gospodarza:
 - P7 – kieruje translokacją innych białek wirusowych w obrębie struktur komórkowych gospodarza, jak i kompilacją wirusa i wyjściem z hepatocytów;
 - NS2, NS3, NS5B – odpowiadają za replikację wirusa; ponadto NS3 dereguluje na szlaki sygnałowe gospodarza (jak interferonu i TLR3, ang. *toll-like receptor-3*),
 - NS4A, NS4B, NS5A – asystują w działaniach w/w białek wirusa HSV; ponadto białko NS5A zawiera region (ISDR, ang. *Interferon α Sensitivity Determining Region*) warunkujący wrażliwość wirusa na interferon. [6, 7]

Rysunek 2 ilustruje budowę wirusową i rozmieszczenie przestrzenne białek strukturalnych.

Rysunek 2.
Budowa cząsteczki wirusa HCV [10]



2.2.2. Genotypy wirusa

Genom wirusa charakteryzuje duża zmienność genetyczna. Do mutacji najczęściej dochodzi w rejonie kodującym białko powierzchniowe wirusa E2, przyczyniając się tym samym do uniknięcia rozpoznania wirusa przez układ odpornościowy gospodarza. Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa (cyfry 1–6) między którymi różnice w sekwencji mogą nawet sięgać do 35%. W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty.

Szacuje się, że liczba nowych mutacji w populacji wirusa u pacjenta w fazie przewlekłej zakażenia wynosi około 10^9 – 10^{12} na dobę. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia, jakość odpowiedzi na terapie lekowe, jak i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [3, 6, 11–13]

2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka

Rezerwuarem wirusa HCV jest człowiek. Do zakażenia może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Grupy osób szczególnie narażone na zakażenie HCV przedstawiono poniżej (Tabela 1). [11, 12]

Tabela 1.
Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [11]

Grupa ryzyka	Komentarz
PWID – pacjenci stosujący narkotyki w formie iniekcji (<i>persons who inject drugs</i>)	Ryzyko infekcji 67% (dane ogólnoświatowe)
Osoby przyjmujące zainfekowane produkty krwiopochodne lub przechodzący procedurę inwazyjną w instytucji o niskiej jakości kontroli infekcji	Ryzyko zróżnicowane i wieloczynnikowe
Dzieci matek zakażonych HCV	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV, ale bez współistniejącego zakażenia HIV: 4–8%
	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV u matki zakażonej HCV i HIV: 17–25%
Osoby, których partnerzy seksualni są zakażeni HCV	Niskie ryzyko przeniesienia wirusa wśród par heteroseksualnych i homoseksualnych, w których partnerzy nie są zakażeni wirusem HIV. Ryzyko zakażenia HCV poprzez kontakty seksualne jest silnie związane z równoległe występującym wirusem HIV
Osoby zakażone HIV	Ryzyko zakażenia HCV wzrasta wśród osób homoseksualnych (w szczególności mężczyzn)
Osoby posiadające tatuaże lub kolczyki	Zainfekowanie poprzez niesterylny sprzęt w salonie wykonującym usługę

Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania czy podczas przyjmowania narkotyków. [14, 15]

Ponadto wskazuje się na następujące czynniki ryzyka rozwoju pWZW C:

1. znaczna ilość przetoczonych krwi,
2. bezobjawowy przebieg ostrej WZW C,
3. wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
4. płeć męska,
5. wiek >40 lat w chwili zakażenia,
6. immunosupresja. [3]

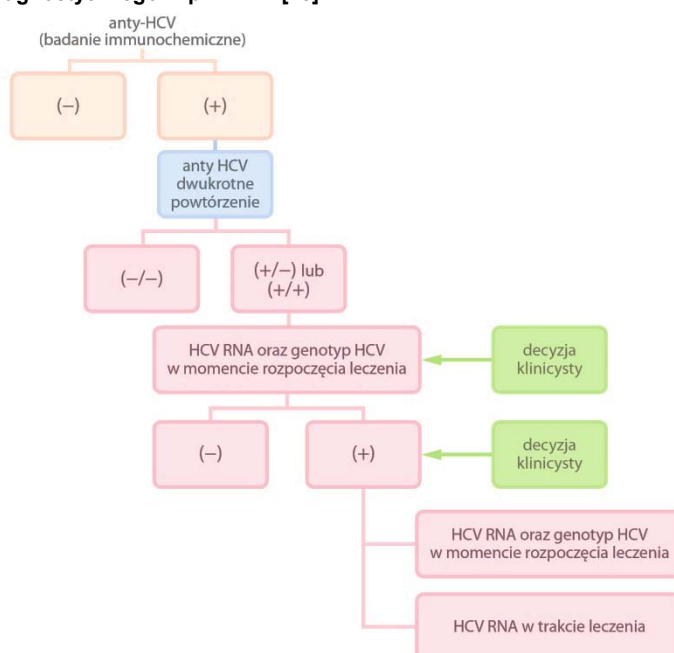
2.3. Rozpoznanie

2.3.1. Diagnostyka

Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia. [16]

Wstępne rozpoznanie opiera się na badaniach o charakterze przesiewowym służącym potwierdzeniu obecności przeciwciał anti-HCV. Wynik dodatni badania nie pozwala odróżnić choroby czynnej od przebytej. Obecność przeciwciał anti-HCV świadczy o kontakcie z wirusem, ale nie potwierdza czy zakażenie jest aktywne lub czy doszło do eliminacji wirusa. W takim przypadku należy przeprowadzić test jakościowy i ilościowy metodą PCR na obecność RNA HCV. Oznaczenie jakościowe informuje o występowaniu wirusa w krwi pacjenta, a oznaczenie ilościowe określa liczbę cząstek wirusa. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC został podsumowany poniżej (Rysunek 3). [17]

Rysunek 3.
Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC [18]



Po potwierdzeniu zakażenia HCV należy dokonać oceny stanu pacjenta z pWZWC poprzez przeprowadzenie:

- wywiadu i badania przedmiotowego,
- badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi z uwzględnieniem liczby płytek, wskaźniki czynności wątroby jak ALT czy aminotransferaza asparaginowa (AST),
- oznaczenia ilościowego RNA HCV oraz określenie genotypu wirusa u pacjentów z planowanym leczeniem przeciwwirusowym,
- oceny włóknienia wątroby.

Około 1/3 chorych na pWZW C nie wykazuje podwyższonego poziomu ALT w surowicy. Większość pacjentów z pWZW C charakteryzuje się podwyższonym poziomem ALT, aczkolwiek nie wykazano korelacji pomiędzy aktywnością tego enzymu a obrazem histologicznym wątroby. [19]

2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są metody nieinwazyjne obejmujące metody obrazowania wątroby: elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) czy też metody laboratoryjne np. FibroTest (biochemiczny test T), wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test). [20–22]

W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skala Scheuer'a, skala METAVIR określające stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4 (Tabela 2, Tabela 3, Rysunek 4). [22–25]

Europejskie rekomendacje EASL2014 dotyczące diagnozowania i terapii pWZW C rekomendują ocenę stopnia włóknienia wątroby przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych, przy zastrzeżeniu, że biopsja wątroby powinna być przeprowadzona w przypadku braku pewności co do stopnia włóknienia wątroby, lub gdy u pacjenta występują inne, dodatkowe potencjalne przyczyny włóknienia. [26] Natomiast polskie rekomendacje leczenia zalecają ocenę włóknienia wątroby według 5-stopniowej skali od 0 do 4 z zastosowaniem biopsji wątroby lub z wykorzystaniem elastografii, a biopsję wątroby szczególnie polecają w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby. [16]

Tabela 2.
Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczo–zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [22–24]

Zmodyfikowana skala Scheuer'a		Punkty
Aktywność zapalna (<i>trading</i>)		
Brak	Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych	0
Aktywność niewielka	Skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrakowa, zachowane blaszki graniczne	1
Aktywność mierna	Naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy w przestrzeni 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 i śródzrakowa z tworzeniem martwicy mostkującej	4
Zasięg włóknienia (<i>staging</i>)		

Zmodyfikowana skala Scheuer'a	Punkty
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 architektоники zrazików bez odczynu regeneracyjnego	3
Rozsiane włóknienie lub marskość	4

Maksymalny wynik punktowy: 8

Tabela 3.
Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [22–24]

Zmodyfikowana skala METAVIR	Stopień
Stopień włóknienia	
Brak włóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne włóknienie bez przegród	F1
Wrotne i okołowrotne włóknienie z rzadko występującymi przegrodami	F2
Wrotne i okołowrotne włóknienie z wieloma przegrodami	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	
Brak	A0
Aktywność niewielka	A1
Aktywność średnia	A2
Aktywność ciężka	A3

Rysunek 4.
FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [25]

FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

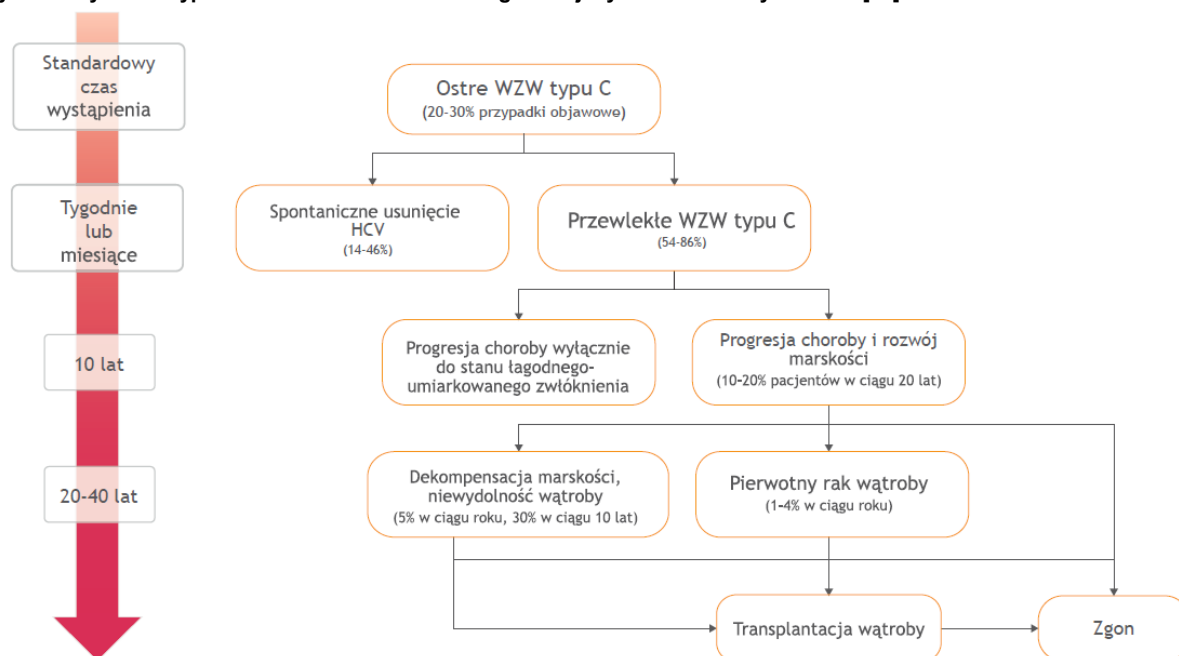
2.4. Przebieg choroby

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 20% do 40% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską, brak koinfekcji HIV czy genotyp IL28B CC. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość

spontanicznej eliminacji wirusa spada do 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest inauguracja leczenia. (Rysunek 5). [11, 16, 27]

Rysunek 5.

Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [28]



Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Niemniej, choroba w tej fazie jest progresywna i na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom mięszu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej (odkładaniu się składników kolagenowych), powodując zmiany właściwości fizykochemicznych i powstawania blizny łącznotkankowej w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przełyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w mięszu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. [19, 21, 29]

Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [21]

2.4.1. Powikłania i rokowanie

Włóknienie i marskość wątroby

W przebiegu pWZW C obserwuje się postępujące włóknienie wątroby, które może skutkować jej marskością. Marskość wątroby rozwija się w przeciągu 20–25 lat u 5–20% chorych na pWZW C, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest zależne od stopnia włóknienia wątroby i zmian zapalno–martwiczych. Ponadto marskość wątroby przyczynia się do wystąpienia:

- raka wątrobowokomórkowego (HCC), który prowadzi do zgonu z częstością 86%/rok,
- krwotoków z żyłaków przełyku (1,1%/rok), które prowadzą do zgonu z częstością 40%/rok,
- encefalopatii wątrobowej (0,4%/rok), która prowadzi do zgonu z częstością 68%/rok,
- wodobrzusza, które prowadzi do zgonu z częstością 11%/rok. [9, 21]

Po 5 latach od diagnozy marskości wątroby u 18% chorych dochodzi do niewydolności wątroby, u 7% chorych rozwija się HCC, a 9% chorych umiera. [9] Polskie Towarzystwo Hepatologiczne rekomenduje przeszczep wątroby u dorosłych osób z marskością pozapalną wynikającą z zakażenia HCV. Pacjent zgłaszany jest do ośrodka transplantacyjnego w przypadku braku przeciwwskazań oraz wystąpienie jednego z poniższych:

- dekompensacja przewlekłej choroby wątroby,
- pogorszenie biochemicznych parametrów funkcji wątroby,
- w przypadku objawów klinicznych i biochemicznych piorunującej niewydolności wątroby. [30]

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Rak wątrobowokomórkowy jest diagnozowany u około 5% chorych na pWZW C na przestrzeni 20 lat od zakażenia. Przewlekła forma WZW C sprzyja rozwojowi HCC u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby. HCC jest obserwowany u chorych z marskością wątroby z częstością 2–6% rocznie. HCC również stanowi główną przyczynę zgonu u osób zakażonych HCV, a na świecie jest trzecim nowotworem pod względem śmiertelności. Ocenia się, że pacjenci z marskością zakażenia HCV o genotypie 1b są obarczone większym ryzykiem rozwoju HCC niż pacjenci zakażeni wirusem o innym genotypie. Pacjent z HCC kwalifikuje się do przeszczepu wątroby po spełnieniu odpowiednich kryteriów. W Polsce najczęściej stosowane są tzw. kryteria mediolańskie, które definiują maksymalny rozmiar guza nowotworu i liczbę ognisk pozwalające na przeprowadzenie zabiegu. [3, 30–32]

2.5. Epidemiologia

Świat

Ostatnie doniesienia pokazują, że ponad 185 milionów osób jest zakażonych HCV, spośród których rocznie 350 tysięcy umiera z powodu powikłań HCV. [11]

Europa

Dane szacunkowe, przedstawione przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), odnośnie rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie wskazują na podobny odsetek występowania zakażenia HCV dla Europy Zachodniej i Centralnej (do której włączana jest Polska), i większy o 20% dla Europy Wschodniej (Tabela 4).

Tabela 4.
Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [11, 33]

Rejon Europy	Chorobowość (%)	Szacunkowa liczba osób zakażonych HCV
Europa Centralna ^a	2,4	>2,9 milionów
Europa Wschodnia ^b	2,9	>6,2 milionów
Europa Zachodnia ^c	2,4	>10 milionów

a) Albania, Bułgaria, Bośnia i Hercegowina, Czechosłowacja, Czechy, Chorwacja, Węgry, Macedonia, Czarnogóra, Polska, Rumunia, Serbia i Czarnogóra, Serbia, Słowacja, Słowenia, Jugosławia

b) Białoruś, Estonia, Litwa, Łotwa, Mołdawia, Rosja, USSR, Ukraina

c) Wyspy Alandzkie, Andora, Austria, Belgia, Belgia-Luksemburg, Szwajcaria, Cypr, Niemcy, Dania, Hiszpania, Finlandia, Francja, Wyspy Owcze, Wielka Brytania, Guernsey, Gibraltar, Greece, Grenlandia, Wyspa Man, Irlandia, Islandia, Izrael, Włochy, Jersey, Liechtenstein, Luksemburg, Monako, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Svalbard i Jan Mayen, San Marino, Szwecja, Watykan, Akrotiri i Dhekelia, Wyspy Normandzkie

Polska

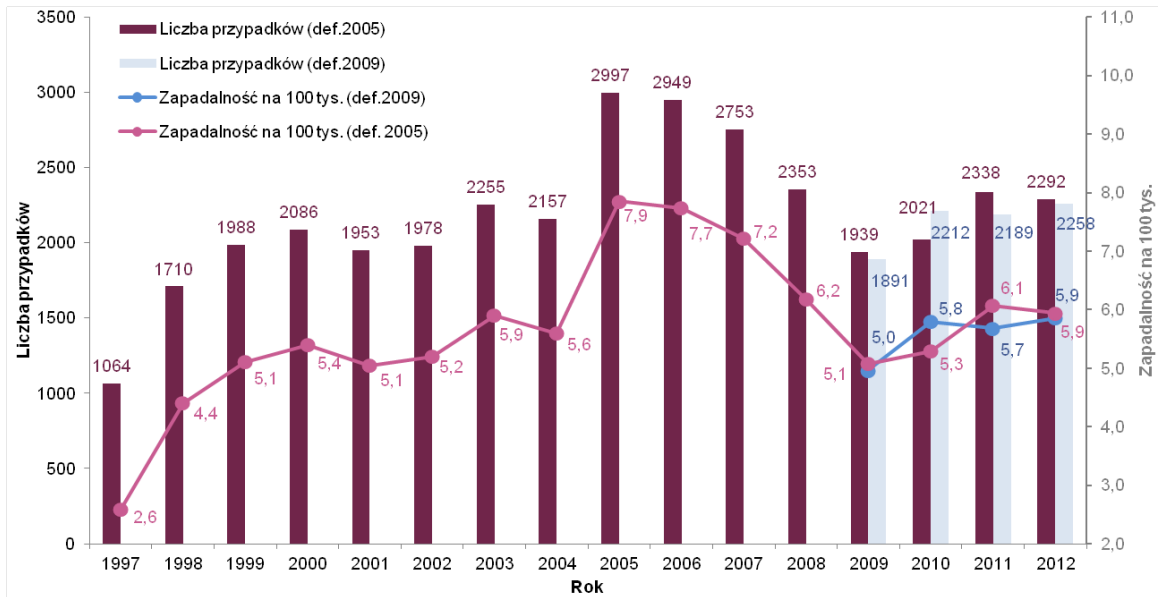
Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anty HCV u 0,9%–1,9% Polaków. Badania te potwierdziły obecność HCV RNA we krwi, wskazującą na aktywne zakażenie, u 0,6% osób. Zatem u około 200 000 dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. [16] Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych HCV nie jest świadoma obecności zakażenia. [16, 34]

Zapadalność na WZW C, według danych krajowych, utrzymuje się obecnie na poziomie zbliżonym do początku pierwszej dekady XXI wieku, w tym >95% przypadków dotyczy formy przewlekłej. W okresie 2005–2007 zapadalność gwałtownie wzrosła nawet o ponad 50% względem lat o najniższej zapadalności (współczynnik zapadalności 5,1/100 000 osób w roku 2001 oraz 7,9/100 000 osób w roku 2005), po czym ponownie wróciła do wartości <6,0/100 000 osób. Zaobserwowany skok tłumaczy się wprowadzeniem nowych standardów definiowania WZW C i zwiększeniem działań Inspekcji Sanitarnej. Od kilku lat w Polsce stosuje się obecnie dwie definicje rozpoznania WZW C. Pierwsza, z roku 2005, uwzględnia „przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz potwierdzone obecnością przeciwciał anty-HCV”. Natomiast druga,

z 2009 roku, obejmuje „przypadki potwierdzone laboratoryjnie”. Jednakże niezależnie od przyjętej definicji, otrzymuje się zbliżone wskaźniki zapadalności dla lat 2009-2012 (Rysunek 6). Warto również podkreślić, że zapadalność na WZW C u mężczyzn jest średnio około 25% większą niż u kobiet, a także odnotowuje się około 50% więcej przypadków WZW C na obszarach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi. [34–46]

Rysunek 6.

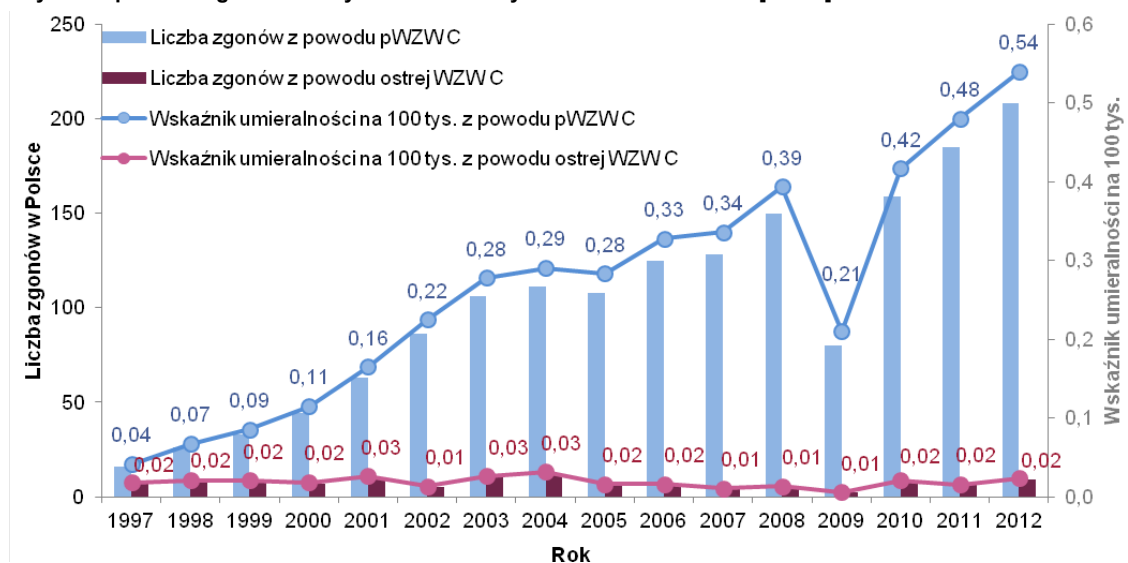
Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2012 [34–46]



Liczba zgonów z powodu ostrej WZW C oscyluje w zakresie 2–12 przypadków na rok w latach 1997-2012 (wskaźnik umieralności 0,02/100 tys.). Wskaźnik umieralności z powodu pWZW C w 1997 roku wynosił 0,04/100 tys., a w 2012 roku 0,54/100 tys. osób (Rysunek 7). [34–46]

Rysunek 7.

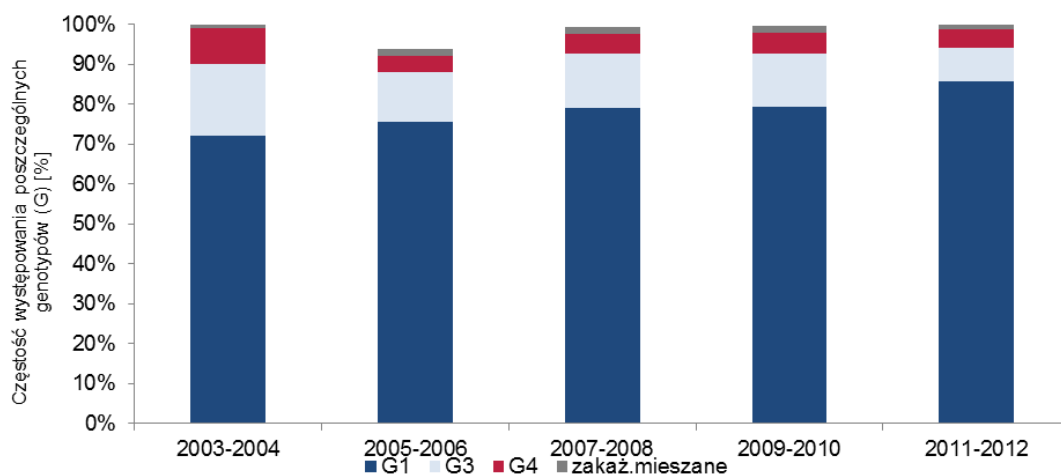
Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2012 [34–46]



CDA (ang. *Center for Disease Analysis*) szacuje, że na 200 506 osób w Polsce zakażonych HCV w roku 2013, 671 zmarło z powodu zaburzeń wątrobowych, 16 269 cierpi na włóknienie wątrobowe, 1 505 na zdekompenzowaną marskość wątroby, a 786 na raka wątrobowokomórkowego. [47]

Analiza danych z 22 ośrodków leczących WZW C zlokalizowanych na terenie 13 województw, pokazuje, iż typy genotypów wirusa HCV identyfikowanych od dekady w Polsce pozostają niezmiennie. Dominuje genotyp 1 HCV (GT1), którego częstość rozpoznania regularnie rośnie względem coraz rzadziej występujących genotypów 3 i 4 (Rysunek 8). Pozostałe genotypy występują w pojedynczych przypadkach, a zakażenia HCV o genotypie 5 nie odnotowano w Polsce. [3, 9, 14] Ponadto, w populacji pacjentów zakażonych GT1 dominuje podtyp 1b HCV (97,5% GT1 spośród wszystkich osób zakażonych HCV GT1). [10]

Rysunek 8.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [14]



zakaż. mieszane – zakażenia mieszane dwoma lub więcej genotypami; oryginalne dane procentowe dla 2005–2006 nie sumują się do 100%.

Pojedyncze badania przeprowadzone w Polsce pozwalają zarysować rozpowszechnienie poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby w polskiej populacji chorych na pWZW C. We wszystkich badaniach dokonano biopsji wątroby i zmiany patologiczne oceniono według klasyfikacji 5-stopniowej (F0-F4). Niezależnie od genotypu wirusa, liczby włączonych pacjentów do badania i liczby polskich ośrodków uczestniczących w badaniu, odsetek chorych z danymi stopniami włóknienia był porównywalny pomiędzy badaniami: dominowali pacjenci z umiarkowanym stopniem włóknienia (stopień 1 i 2), podczas gdy pacjenci z brakiem włóknienia (stopień 0) lub marskością (stopień 4) stanowili mniejszość (Tabela 5). [48–51]

Tabela 5.
Badania kliniczne przeprowadzone w Polsce w leczeniu chorych z pWZW C [48–51]

Badanie	Kořakowska-Rzadzka 2008	Juszczyk 2005	Juszczyk 2004	Kaczor 2012
Liczba pacjentów	67	466	150	813
Wcześniejsze leczenie	Nieleczeni (100%)	Leczeni (27,5%), Nieleczeni (72,5%)	bd	Leczeni (28%), Nieleczeni (72%)

Badanie	Kořakowska-Rzadzka 2008	Juszczyk 2005	Juszczyk 2004	Kaczor 2012
Genotyp wirusa (GT)	GT3 (100%)	GT1 (87,3%) i inne niŹ GT1 (12,7%)	x ^a	GT1 (100%)
Liczba ośrodków	1	16	10	3
F0	13%	5%	13%	4%
F1	27%	32%	40%	29%
F2	35%	39%	34%	33%
F3	17%	17%	11%	19%
F4	8%	7%	1%	14%
Nie raportowano (liczba pacjentów) ^b	7	80	53	119

bd – brak danych

a) Nie oznaczono genotypu wirusa w badaniu.

b) Najczęstszą przyczyną braku informacji o stopniu włóknienia wątroby było przeprowadzenie oceny patologii według innej skali niŹ 5-stopniowa (Juszczyk 2004 i 2005), z powodu obecności hemofilii u chorych (Kořakowska-Rzadzka) lub nie podano (Kaczor 2012).

2.6. Leczenie

Leczenie ma na celu eliminację HCV z ustroju, a dobór terapii zależy między innymi od genotypu wirusa zidentyfikowanego u chorego, a także stopnia zaawansowania choroby. Leki przedstawione poniŹej w podziale grupowym podaje się najczęściej w schematach dwu- i trójlekowych (Tabela 6). Genotyp wirusa warunkuje wielkość dawki, jak i czas trwania terapii. [16, 19]

Tabela 6.
Leki rekomendowane w leczeniu pWZW C [16]

Grupy leków	Klasy	Leki	Przykładowe schematy terapii
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	<ul style="list-style-type: none"> • PEG IFNα-2a/2b + RBV (PR) • TVR+ PR • BOC + PR • DCV+ SOF • DCV + PR
	Inhibitory NS5B	Sofosbuwir (SOF)	
	Inhibitory NS3	Symeprewir (SIM)	
		Boceprewir (BOC)	
		Telaprewir (TVR)	
Interferony	Interferony pegyłowane alfa (PegIFN α)	PEG IFN α -2a	
		PEG IFN α -2b	
	Interferony rekombinowane alfa (rIFN α)	rIFN α -2a	
		rIFN α -2b	
Interferon naturalny	IFN		
Inne	x	Rybawiryna (RBV)	

Interferony

Interferony (IFN) to systemowi mediatorzy odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusowe, które stosuje się m.in. w leczeniu pWZW C od lat 80 ubiegłego wieku. Początkowo były podawane w ramach monoterapii, obecnie stosuje się je w skojarzeniu z RBV lub innymi lekami przeciwwirusowymi. IFN α istnieje w formie naturalnej, rekombinowanej oraz pegylowanej. Naturalny IFN pozyskiwany jest obecnie od zdrowych dawców i stosowany w tylko szczególnych przypadkach. Proces pegylacji IFN pozwolił na przedłużenie trwania leku w ustroju, co poprawiło ich właściwości farmakokinetyczne, a w związku z tym skuteczność terapeutyczną. [19, 52–55]. Obecnie stosuje się w leczeniu dwie formy pegylowane IFN α , 2a i 2b, które różnią się wielkością łańcucha glikolu polietylowego związanego z cząsteczką interferonu (2b mniejszy od 2a), co ma wpływ na wielkość dawki. Dawka PEG IFN α -2b uzależniona jest od masy ciała chorego, natomiast PEGINF α -2a podaje się w stałej dawce. [19]

W odpowiedzi na terapię z IFN ważną rolę odgrywa polimorfizm genu interleukiny 28B pacjenta. Wyróżnia się trzy podtypy genotypu IL28B: CC, CT oraz TT. Osoby z podtypem CC cechuje silniejsza odpowiedź immunologiczna i lepiej odpowiadają na leczenie PR niż pozostałe podtypy. Z kolei, pacjenci o podtypach IL28B TT i CT mieli wskaźniki odpowiedzi na leczenie PR ponad dwukrotnie niższe względem CC, przy czym pacjenci o genotypie TT najniższe z całej populacji. [56] Co ważne, leki z grupy DAA (leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) nie wykazują zależności w wysokości skuteczności działania od podtypu genotypu IL28B. [26]

Rybawiryna

Rybawiryna jest zsyntetyzowanym w latach 70 ubiegłego wieku analogiem guanozyny o aktywności przeciwwirusowej. Mechanizm działania w leczeniu pWZW C nie jest jeszcze wyjaśniony. Monoterapia pWZW C oparta na RBV daje nieznaczny i przejściowy spadek w ilości RNA HCV, nie prowadzi jednak do całkowitej eliminacji wirusa, stąd nie jest rekomendowana. [57, 58]

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

Wprowadzenie w drugiej dekadzie XXI wieku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zrewolucjonizowało leczenie pWZW C. Leki te są podawane doustnie i opracowywane celem zahamowania cyklu replikacyjnego wirusa. Boceprewir (BOC) oraz telaprewir (TVR) to pierwsze opracowane leki DAA, inhibitory proteazy I generacji, które wykazały skuteczność w leczeniu zakażenia HCV, w terapii skojarzonej z dotychczasową terapią standardową, czyli schematem PR. Oba leki selektywnie blokują działanie białka niestrukturalnego NS3/4, a tym samym skutkują inhibicją produkcji nowych cząstek wirusa. Podobny mechanizm działania posiada symeprewir (SIM), inhibitor proteazy II generacji, który został zaaprobowany jako trzeci lek z grupy DAA do leczenia chorych na pWZW C. BOC, TVR, jak i SMV są wskazane wyłącznie w leczeniu skojarzonym (TVR/BOC z PR, SMV z różnymi lekami) u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. [59, 60]

SOF hamuje polimerazę RNA wirusa HCV (białko NS5B) przez wiązanie się do miejsca katalitycznego enzymu, tym samym blokując efektywnie powielanie RNA wirusa. Daklataswir (DCV) jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [59–61]

Wartym uwagi jest fakt, że DAA drugiej generacji mogą być stosowane także w terapii z innym DAA, bez konieczności stosowania interferonu.

2.7. Ocena skuteczności leczenia

Celem leczenia jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu, która definiowana jest jako nieobecność RNA HCV w osoczu po zastosowanej terapii, dlatego w trakcie leczenia i po nim dokonuje się pomiaru RNA wirusa. Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR24). Od pewnego czasu w badaniach klinicznych do oceny efektów leczenia stosuje się także pomiar po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12), który wykazuje silną korelację z SVR24 (Rozdz. 2.9) i jest obecnie w pełni akceptowanym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii HCV. Standardowe pojęcia stosowane w praktyce klinicznej zestawiono poniżej (Tabela 7). [16, 26, 62]

Tabela 7.
Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [16, 63]

Skrót	Nazwa	Wyjaśnienie
Rodzaje odpowiedzi immunologicznej		
RVR	Szybka odpowiedź immunologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 4. tyg. Terapii
EVR	Wczesna odpowiedź immunologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 12. tyg. Terapii
ETR	Odpowiedź immunologiczna na koniec terapii	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w momencie zakończenia terapii
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w określonym czasie po zakończeniu terapii (np. w 4 tyg., 12 tyg., 24 tyg., 48 tyg. i 72 tyg. po zakończeniu terapii)
Rodzaje nieskutecznej odpowiedzi		
NR	Całkowity brak odpowiedzi	Stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne
PRe	Częściowa odpowiedź na leczenie	Stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie wcześniejszego leczenia o co najmniej 2 logarytmy dziesiętne w 12 tyg. leczenia oraz było nadal wykrywalne przez cały czas terapii
R	Nawrót choroby	HCV RNA było niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu
x	Przełom wirusologiczny	HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta u którego wcześniej było ono niewykrywalne

x – brak

2.8. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C

Skuteczna eliminacja wirusa HCV jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu pWZW C, który wpływa na ograniczenie rozwoju powikłań odległych takich jak włóknienie wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. W przypadku badań nad pWZW C do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii obserwowany po zakończeniu leczenia. Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad terapiami w pWZW C jest rekomendowane przez EMA i FDA, gdyż jej uzyskanie:

- świadczy o obniżonej wartości czynnika chorobotwórczego poniżej wartości oznaczalnych,
- ma związek z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych. [3, 64, 65]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a występowaniem powikłań odległych pWZW C stanowiła przedmiot licznych prób klinicznych, jak również była oceniana w ramach przeglądów systematycznych (Singal 2010, Morgan 2013, Smith-Palmer 2015), w których wykazano korelację pomiędzy uzyskaniem przez pacjenta SVR a redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C, takich jak np. Marskość czy HCC (rak wątrobowokomórkowy). W 2013 roku opublikowano badanie obserwacyjne (Morisco 2013) z udziałem 150 pacjentów z SVR uzyskanym po terapii opartej na interferonach, w którym mediana obserwacji chorych wynosiła 8,6 roku. W tym okresie odnotowano jeden zgon z przyczyn wątrobowych, a powikłania o charakterze wątrobowym obserwowano u 3 osób (2%, 2 przypadki HCC i 1 przypadek krwawienia z przełyku). Zmniejszenie włóknienia wątroby wystąpiło u 19 z 27 pacjentów (70,3%). Wyniki badania wykazały wysoki poziom przeżywalności i niskie ryzyko wystąpienia odległego powikłania pWZW C. Z kolei w badaniu Dienstag 2011 przeprowadzonym na 1024 chorych, którzy nie uzyskali SVR po terapii standardowej (PR), w trakcie trwania 8-letniego follow-up, zgon lub konieczność przeszczepienia wątroby wystąpiła u 12,2% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby oraz u 31,5% chorych z marskością wątroby. Uzyskanie SVR jest zatem właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. [66–70]

Tabela 8.
Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Morgan 2013 [67]	Określenie zależności między odpowiedzią na leczenie pWZW C, a rozwojem raka wątrobowo komórkowego u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, and the Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness (luty 2012)	30 (31 528)	Uzyskanie SVR po zakończeniu leczenia pWZW C u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego
Singal 2010 [66]	Określenie poziomu zachorowalności i śmiertelności związanej z chorobami wątroby u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (pacjenci z zaawansowanym stopniem włóknienia i	MEDLINE	Metaanaliza 26 badań (bd)	U pacjentów z pWZW C ze znacznym stopniem włóknienia wątroby, którzy nie osiągają SVR występuje zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby wątroby i związanej z tymi

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
	niewyrównana marskością wątroby)			chorobami ryzyko zgonu
Smith-Palmer 2014 [69]	Określenie długoterminowych klinicznych i ekonomicznych korzyści związanych z uzyskaniem przez pacjentów SVR.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane,	34 ^a (>24 000)	Pacjenci, którzy osiągają SVR mają znacznie mniejsze ryzyko związane z wystąpieniem HCC porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub tymi którzy nie osiągnęli SVR

a) Do przeglądu zakwalifikowano łącznie 62 badania. Liczba 34 odnosi się do badań dotyczących powikłań odległych powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.

2.9. Korelacja między SVR12 a SVR24

W celu oceny korelacji między SVR12 a SVR24 odnaleziono 2 retrospektywne analizy (Chen 2013 i Yoshida 2014) dotyczące oceny poziomu korelacji między SVR12 i SVR24 w badaniach nad nowymi terapiami (DAA) w pWZW C (Tabela 9). Praca Chen 2013 obejmowała 15 badań nad różnymi terapiami anty HCV. Z kolei autorzy pracy Yoshida 2014 ograniczyli analizę do 5 badań obejmujących terapię z zastosowaniem sofosbuwiru. W obu pracach wykazano wysoką korelację między wymienionymi punktami końcowymi i uznano za zasadne stosowanie SVR12 jako równorzędnego z SVR24 w badaniach nad pWZW C. [71, 72]

Przed wiele lat kluczowym parametrem wykorzystywanym w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu pWZW C było uzyskanie przez pacjenta SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24). W ostatnim czasie zarówno EMA, jak i FDA dopuściły SVR12 jako parametr stosowany w badaniach klinicznych nad terapiami anty HCV, kierując się wynikami świadczącymi o silnej korelacji pomiędzy SVR12 i SVR24. Stosowanie punktu końcowego, który pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie przyspiesza rozwój i wdrażanie nowych terapii. [65, 72]

Tabela 9.
Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24

Autor	Cel	Populacja	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Chen 2013 [71]	Analiza korelacji między SVR12 i SVR24	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6 przyjmujący różne schematy leczenia (IFN, PEG IFN, RBV, DAA)	15 RCT (13 599)	Wykazano ścisłą zależność pomiędzy SVR12 i SVR24 (≥98%). Uznano, że SVR12 może służyć jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C.
Yoshida 2014 [72]	Ocena zgodności SVR ocenianych w różnych punktach czasowych	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6, leczeni schematami zawierającymi SOF	5 RCT (863)	Wykazano ścisłą korelację pomiędzy SVR12 i SVR24 (>99%). Uznano, że SVR12 może być skutecznie wykorzystywana jako miara skuteczności terapeutycznej leczenia pacjentów z pWZW C.

3. REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W pWZW C (GENOTYP 1)

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano 6 dokumentów zawierających aktualne rekomendacje postępowania terapeutycznego w pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem o genotypie 1, w tym wytyczne polskie i międzynarodowe z 2014 roku (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Obszar/kraj	Rok publikacji	Ref.
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	USA	2014	[73]
Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health (VA/OPH)	USA	2014	[74]
Netherlands Association of Hepato-gastroenterologists (NVMDL) i Netherlands Association of Internal Medicine (NIV)	Dania	2014	[75]
European Association for the Study of Liver Diseases (EASL)	Europa	2014	[26]
World Health Organization (WHO)	Świat	2014	[11]
Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV)	Polska	2014	[16]

3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C

Leczeniem powinni być objęci pacjenci z pWZW C, niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących. Celem leczenia jest przede wszystkim eliminacja wirusa HCV z ustroju oraz zatrzymanie lub cofnięcie zmian histologicznych, w szczególności włóknienia wątroby. Rozpoczęcie leczenia we wczesnych etapach choroby gwarantuje wyższą skuteczność terapii. W przypadku ograniczonego dostępu do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby stopnia ≥ 1 ,
- po przeszczepieniu wątroby lub oczekujących na ten zabieg,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi manifestacjami HCV. [16, 26]

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego powinna uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i zostać podjęta po poinformowaniu pacjenta o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych i konieczności przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii. Ogólnie zaleca się stosowanie PEG IFN α zamiast niepegylowanego IFN α . [16, 26]

3.1.1. Badanie genotypu wirusa i mutacji

Genotyp HCV (w przypadku genotypu 1 również podtyp 1a/1b) powinien zostać oznaczony przed rozpoczęciem terapii i stanowić podstawę doboru najodpowiedniejszego schematu leczenia. [11, 26, 73, 74]

Wytyczne polskie oraz europejskie (EASL) nie zalecają genotypowania IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii, ponieważ proces ten ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych. [16, 26] Wyjątkiem jest badanie w kierunku mutacji HCV u pacjentów zakażonych genotypem 1a, który jest w Polsce wykrywany sporadycznie. U pacjentów tych nie należy stosować terapii zawierającej SMV w przypadku stwierdzenia mutacji Q80K w genomie wirusa. [11, 16, 26, 73, 74]

3.2. Pacjenci nieleczeni

3.2.1. Rekomendacje polskie

Rekomendacje polskie zalecają terapię chorych dotychczas nieleczonych choroby, zakażonych HCV o genotypie 1 z zastosowaniem schematu trójlekowego obejmującego:

- lek z grupy DAA: DCV, SOF, SMV, BOC, TVR (lub inny lek z tej grupy w wypadku uzyskania przez niego stosownej rekomendacji EMA lub FDA), oraz
- PEG IFN α -2a lub PEG IFN α -2b, oraz
- RBV. [16]

Tabela 11 zawiera dokładny opis czasu leczenia poszczególnymi schematami i warunków przerwania leczenia.

Tabela 11.
Schematy terapeutyczne zawierające leki z grupy DAA zalecane przez polskie rekomendacje leczenia (PGE HCV 2014) u pacjentów uprzednio nieleczonych [16]

Schemat	Czas leczenia	Przerwanie terapii
DCV + PR	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA <25 IU/ml w 4 tyg. i niewykrywalne (<15 IU/mL) w 10 tyg.: 24 tyg. leczenia (w tym 12 tyg. terapii trójlekowej, potem terapia PR) • HCV RNA \geq25 IU/ml w 4 tyg., i wykrywalne (>15 IU/mL) w 10 tyg.: terapia trójlekowa przez 24 tyg. 	x
SOF + PR	12 tyg. terapii trójlekowej SOF + PR	x
SMV + PR	24 tyg., w tym 12 tyg. terapii trójlekowej SMV + PR i 12 tyg. terapii dwulekowej PR	HCV RNA wykrywalny (\geq 25 IU/mL) w 4 lub 12 tyg.
BOC + PR	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA niewykrywalne w 8 i 24 tyg. leczenia: 28 tyg. (4 tyg. terapii wprowadzającej PR α + 24 tyg. trójlekowej) • HCV RNA wykrywalne w 8 tyg. i niewykrywalne w 24 tyg. leczenia: 48 tyg. (4 tyg. terapii wprowadzającej PR α + 32 tyg. trójlekowej + 12 tyg. PR) 	Poziom HCV RNA: <ul style="list-style-type: none"> • \geq1000 IU/mL w 8 tyg., • \geq100 IU/mL w 12 tyg., • wykrywalny w 24 tyg. (\geq25 IU/mL).
TVR + PR	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA niewykrywalne w 4 i 12 tyg.: 24 tyg. leczenia (w tym 12 tyg. TVR + PR; potem terapia dwulekowa PR) • Pozostali pacjenci: leczenie dwulekowe PR kontynuowane do 48 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom HCV RNA >1000 IU/mL w 4 lub 12 tyg., • wykrywalny w 24 lub 36 tyg.

Jeżeli w związku z działaniami niepożądanymi w czasie terapii trójlekowej inhibitorami proteazy z interferonem zachodzi konieczność modyfikacji leczenia, w pierwszej kolejności zalecana jest redukcja dawek RBV i/lub PEG IFN α . Dopiero w razie nieskuteczności takiego podejścia należy odstawić lek z grupy DAA. [16] Monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna ze względu na ryzyko selekcji szczepów opornych. [16]

Rekomendacje zalecają zastosowanie terapii bez IFN (dwulekowej lub trójlekowej), złożonej z leków z grupy DAA i RBV w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu. Schematami o potwierdzonej skuteczności są:

- **DCV + SOF +/- RBV** przez 24 tyg.,
- **SOF + SMV +/- RBV** przez 12 tyg.,
- **SOF + RBV** przez 24 tyg. (w przypadku braku możliwości zastosowania powyższych schematów). [16]

Przeciwwskazania do stosowania IFN oraz kryteria nietolerancji IFN przedstawia Rysunek 9.

Rysunek 9.

Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [16]

Przeciwwskazania do terapii IFN α	Kryteria nietolerancji IFN α
<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na IFN lub na którąkolwiek substancję pomocniczą stwierdzona w wywiadzie, • niewyrównana marskość wątroby, • zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej, • stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu, • pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby, • ciężka, a zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną, • zespół metaboliczny (a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone przez endokynologa), • udokumentowane badaniem psychiatrycznym: depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze, • choroby tarczycy ze stwierdzonymi nieprawidłowymi wartościami TSH, • niedokrwistość, • małopłytkowość <90 000/μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <1500/μL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nietolerancję IFN można stwierdzić w momencie wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych objawów: • nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • schorzenia autoimmunologiczne, • zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej, • obniżenie wyjściowej masy ciała >20%, • depresja, myśli lub próby samobójcze, • nieprawidłowe wartości TSH, • stężenie hemoglobiny <8,5 mg% • małopłytkowość <50 000/μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL.

Leczenie można uznać za skuteczne jeżeli pacjent uzyskał SVR24 (trwała odpowiedź wirusologiczna; HCV RNA niewykrywalne w 24 tyg. po zakończeniu leczenia). Wytyczne zalecają jednak monitorowanie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i HCV RNA także w 48 i 96 tyg. po zakończeniu leczenia. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami, których dolny limit detekcji wynosi <15 IU/mL. [16]

3.2.2. Rekomendacje zagraniczne

Najnowsze rekomendacje europejskie (EASL 2014) zalecają stosowanie schematu **DCV + PR** (rekomendacja dotyczy tylko genotypu 1b) oraz **DCV + SOF ± RBV** (w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do IFN). Rekomendacje EASL 2014 wspominają ponadto, że wyniki wstępnych badań nie wskazują na zasadność dołączenia RBV do schematów DCV + SOF oraz SOF + SMV, a dodanie RBV może być rozważone w przypadku pacjentów z marskością wątroby lub uprzednio nieskutecznie leczonych. [3] W pozostałych rekomendacjach brak jest informacji na temat DCV, czego prawdopodobną przyczyną był brak rejestracji DCV w momencie publikacji dokumentów. W rekomendacjach wydanych przez NVMDL i NIV 2014 podano informację, że w niedługiej perspektywie może pojawić się pozytywna rekomendacja dla schematów opartych na SOF podawanym w skojarzeniu z DCV lub SMV. [75]

Dokumenty zagraniczne są w większości zgodne co do pozytywnej rekomendacji odnośnie stosowania u pacjentów uprzednio nieleczonych schematów trójlekowych **SOF + PR oraz SMV + PR** (poza wytycznymi NVMDL i NIV 2014, w których brak wzmianki o schemacie opartym na SMV). U pacjentów nieleczonych posiadających przeciwwskazania do IFN rekomendowane są schematy niezawierające INF: **SOF + SMV ± RBV** oraz **SOF + RBV** (drugi ze schematów raczej w przypadku niemożności zastosowania SOF + SMV ± RBV). Przeciwwskazania do terapii IFN zostały opisane w wytycznych WHO 2014 (Rysunek 10), AASLD 2014 i VA/OPH 2014 (Rysunek 11). [11, 26, 73–75]

Rysunek 10.
Przeciwwskazania do terapii IFN α (AASLD 2014; VA/OPH 2014)

AASLD 2014	VA/OPH 2014
<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana choroba wątroby • niekontrolowana ciężka depresja • nieprawidłowe parametry hematologiczne przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Hb <10 g/dL • neutrofile <1500/μL • płytki <90 000/μL • choroba serca w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom płytek <75 000/μL • niewyrównana marskość wątroby • ciężka choroba psychiczna, która może ulec zaostrzeniu pod wpływem terapii IFN • choroba autoimmunologiczna • występowanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem IFN w czasie wcześniejszej terapii i skutkujących przerwaniem leczenia

Rysunek 11.
Przeciwwskazania bezwzględne i względne do terapii IFN α (WHO 2014)

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana depresja lub psychoza • niekontrolowana padaczka • niekontrolowana choroba autoimmunologiczna • niewyrównana marskość wątroby (Child–Pugh \geqB7 lub B6 u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV) • ciąża lub niechęć stosowania antykoncepcji • karmienie piersią • jednoczesne występowanie poważnych chorób, w tym poważnych infekcji • niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie • niedostatecznie kontrolowana niewydolność serca • niedostatecznie kontrolowana cukrzyca • przeszczep narządów litych (z wyjątkiem przeszczepu wątroby) • przewlekła obturacyjna choroba płuc • wiek <2 lata • nadwrażliwość na leki będące składnikami terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe parametry hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • Hb <13 g/dL u mężczyzn lub <12 g/dL u kobiet • neutrofile <1500/μL • płytki <90 000/μL • poziom kreatyniny w osoczu >1.5 mg/dL • hemoglobinopatie (anemia sierpowata lub talasemia) • znacząca choroba niedokrwienna serca • nieleczona choroba tarczycy

Wytyczne WHO 2014 zalecają stosowanie schematów **BOC + PR** i **TVR + PR**. EASL 2014 dopuszcza możliwość zastosowania tych schematów w przypadku braku możliwości zastosowania innych schematów spośród zaleconych. Rekomendacje AASLD 2014 oraz VA/OPF 2014 nie rekomendują zastosowania schematów opartych na TVR i BOC. [11, 26, 73, 74] Schemat dwulekowy **PR** nie jest rekomendowany przez żadne rekomendacje (wyjątkiem są wytyczne WHO 2014, które dopuszczają stosowanie tego schematu jedynie w przypadku niemożliwości stosowania pozostałych schematów spośród rekomendowanych). [11]

Tabela 12 przedstawia zebrane wytyczne dla pacjentów uprzednio nieleczonych (zarówno polskie jak i zagraniczne).

Tabela 12.
Rekomendacje dotyczące terapii HCV dla pacjentów uprzednio nieleczonych

Schemat	PGE HCV 2014*	AASLD 2014	VA/OPH 2014	EASL 2014 ^a	WHO 2014	NVMDL i NIV 2014
DCV + SOF \pm RBV	TAK ^{IFN (-)}	x	X	TAK ^{IFN (-)}	x	x ^b
DCV + PR	TAK	x	x	TAK ^(tylko 1D)	x	x
SOF + PR	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
SOF + SMV \pm RBV	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	x	x
SMV + PR	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	x ^b
SOF + RBV	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	TAK	TAK ^{IFN (-)}	x
BOC + PR	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	x
TVR + PR	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	x
PR	x	NIE	NIE	x	TAK	x

TAK – schemat preferowany; **TAK** - schemat rekomendowany jeśli leczenie preferowane nie jest dostępne; **TAK^{IFN (-)}** - schemat preferowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii IFN α ; **TAK^{IFN (+)}** - schemat rekomendowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii IFN α jeśli leczenie preferowane nie jest dostępne; **NIE** – schemat niezalecany

* Rekomendacje dotyczą chorych z nawrotem choroby po PR lub wcześniej nieleczonych.

a) Rekomendacje EASL 2014 nie wprowadzają rozróżnienia na pacjentów nieleczonych i uprzednio leczonych schematem dwulekowym PR.

b) Rekomendacje sygnalizują, że w niedługim czasie może pojawić się pozytywna rekomendacja dla tego schematu.

3.3. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej opartej na PEG IFN α

3.3.1. Rekomendacje polskie

Zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez PGE HCV u pacjentów po niepowodzeniu (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) terapii dwulekowej opartej na PEG IFN α z RBV zaleca się:

- **DCV + SOF +/- RBV** przez 24 tyg.,
- **SOF + SMV +/- RBV** przez 12 tyg.,
- **SOF + RBV** przez 24 tyg. (w przypadku braku możliwości zastosowania powyższych schematów). [16]

Rekomendacje dla pacjentów z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej opartej na PEG IFN α z RBV są takie same, jak dla chorych wcześniej nieleczonych (Rozdz. 3.2.1).

Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli pacjent uzyskał SVR24 (trwała odpowiedź wirusologiczna; HCV RNA niewykrywalne w 24 tyg. po zakończeniu leczenia). Wytyczne zalecają jednak monitorowanie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i HCV RNA także w 48. i 96. tyg. po zakończeniu leczenia. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami, których dolny limit detekcji wynosi <15 IU/mL. [16]

3.3.2. Rekomendacje zagraniczne

EASL w rekomendacji z 2014 roku u pacjentów po niepowodzeniu terapii PR rekomenduje stosowanie schematów **DCV + PR** oraz **DCV + SOF \pm RBV** (w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do IFN). [26] W pozostałych dokumentach brak jest informacji na temat DCV, czego prawdopodobną przyczyną wydaje się być brak rejestracji DCV w momencie ich publikacji.

Autorzy większości rekomendacji zagranicznych wskazują na korzyści ze stosowania schematów **SOF + PR** oraz **SMV + PR** u pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej. Pozytywne rekomendacje dotyczą także stosowania schematu **SOF + SMV \pm RBV**, jednak głównie u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania IFN (z wyjątkiem rekomendacji AASLD 2014, wg których jest to schemat pierwszego wyboru dla wszystkich pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej). [11, 26, 73, 74] Schematy **BOC + PR** lub **TVR + PR** zostały wskazane jako dopuszczalne w tym wskazaniu przez EASL 2014 (w przypadku niedostępności pozostałych opcji) oraz przez WHO 2014. [11, 26]

Tabela 13 przedstawia zebrane rekomendacje dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej PR (zarówno polskie jak i zagraniczne).

Tabela 13.
Rekomendacje dotyczące terapii HCV dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (PR)

Schemat	PGE HCV 2014 ^a		AASLD 2014 ^b		VA/OPF 2014 ^c	EASL 2014 ^d	WHO 2014
SOF + PR	x		TAK		TAK	TAK	TAK
SOF + SMV ± RBV	TAK	TAK ^{IFN (-)}	TAK	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}	x
SMV + PR	x		TAK		TAK	TAK	TAK
SOF + RBV	TAK	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}		NIE ^e	TAK ^{IFN (-)}	TAK ^{IFN (-)}
DCV + SOF ± RBV	TAK	TAK ^{IFN (-)}	x		x	TAK ^{IFN (-)}	x
DCV + PR	x		x		x	TAK ^(tylko 1d)	x
BOC + PR	x		x		x	TAK	TAK
TVR + PR	x		x		x	TAK	TAK

TAK – schemat preferowany; **TAK** - schemat rekomendowany jeśli leczenie preferowane nie jest dostępne; **TAK^{IFN (-)}** - schemat preferowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii IFNα; **TAK^{IFN (-)}** - schemat rekomendowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii IFNα jeśli leczenie preferowane nie jest dostępne; **NIE** – schemat niezalecany

a) Rekomendacje dotyczą pacjentów z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie PR. W przypadku nawrotu choroby wytyczne rekomendują postępowanie tak jak w przypadku pacjentów nieleczonych.

b) Rekomendacje dotyczą pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych schematem niezawierającym inhibitora proteazy

c) Rekomendacje dotyczą pacjentów uprzednio leczonych (nie sprecyzowano, jakie leki obejmował uprzednio stosowany schemat)

d) Rekomendacje EASL 2014 nie wprowadzają rozróżnienia na pacjentów nieleczonych i uprzednio leczonych schematem dwulekowym PR.

e) Negatywna rekomendacja ze względu na niedostateczną ilość danych.

3.4. Podsumowanie

Poniżej zestawiono polskie rekomendacje PGE HCV 2014 oraz europejskie rekomendacje EASL 2014, a ponadto wskazano na kluczowe różnice w stosunku do reszty analizowanych rekomendacji zagranicznych (Tabela 14).

Rekomendacje PGE HCV 2014 oraz EASL 2014 są bardzo zbliżone i zalecają podobne schematy u większości analizowanych subpopulacji. Podstawową różnicą jest pozytywna rekomendacja EASL 2014 dotycząca schematów opartych na TVR i BOC dla pacjentów nieskutecznie leczonych PR, podczas gdy polskie rekomendacje PGE HCV 2014 zalecają te schematy pacjentom z nawrotem choroby jak i pacjentom nieleczonym.

Tabela 14.
Zestawienie wytycznych PGE HCV 2014 i EASL 2014

Populacja	PGE HCV 2014	EASL 2014	Kluczowe różnice w porównaniu do reszty wytycznych
Pacjenci nieleczeni lub z p-wskazaniami lub nietolerancją PR*	Brak p-wskazań do IFN <ul style="list-style-type: none"> • DAA + PR • DCV + PR • SOF + PR • SMV + PR • BOC + PR • TVR + PR 	<ul style="list-style-type: none"> • DCV + PR • SOF + PR • SMV + PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte na DCV nie zostały uwzględnione w pozostałych wytycznych. • Schematy oparte na TVR i BOC nie są zalecane w tej populacji przez wytyczne AASLD 2014 oraz VA/OPH 2014.
	p-wskazania do IFN <ul style="list-style-type: none"> • DCV + SOF ± RBV • SOF + SMV ± RBV • SOF + RBV^a 	<ul style="list-style-type: none"> • DCV + SOF ± RBV • SOF + SMV ± RBV • SOF + RBV 	

Populacja	PGE HCV 2014	EASL 2014	Kluczowe różnice w porównaniu do reszty wytycznych
Pacjenci nieskutecznie leczeni PR*	Brak lub częściowa odpowiedź na PR	<ul style="list-style-type: none"> • DCV + SOF ± RBV • SOF + SMV ± RBV • SOF + RBV^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte na DCV nie zostały uwzględnione w pozostałych wytycznych.
	Nawrót po PR	<ul style="list-style-type: none"> • DAA + PR • DCV + PR • SOF + PR • SMV + PR • BOC + PR • TVR + PR 	

*Rekomendacje PGE HCV 2014 obejmują pacjentów z **częściowym lub całkowitym brakiem** odpowiedzi na leczenie PR; w przypadku nawrotu choroby, wytyczne PGE HCV 2014 zalecają sposób postępowania, taki jak w przypadku pacjentów nieleczonych.

a) Jeśli pozostałe rekomendowane terapie nie są dostępne.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Status rejestracyjny preparatów stosowanych w pWZW C

W wykazie leków dopuszczonych do obrotu na terytorium RP znajdują się preparaty finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego, do których zalicza się PEG INF α , RBV oraz inhibitory proteaz serynowych I generacji (BOC, TVR). Wśród preparatów zarejestrowanych w Polsce, aczkolwiek nieobjętych refundacją należy wymienić DCV, SOF, SMV (Tabela 15). Szczegółowe informacje odnośnie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C (ICD–10 B18.2)” zamieszczono w Rozdz. 4.2. [76, 77]

Tabela 15.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu pWZW C

Lek	Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski [77]		Refundacja w Polsce [76]		Produkt leczniczy objęty refundacją
	Ogółem (dowolne wskazanie)	We wskazaniu pWZW C (HCV GT1)	Ogółem (dowolne wskazanie)	We wskazaniu pWZW C (HCV GT1)	
DCV	TAK [61]	TAK [61]	NIE	NIE	x
SMV	TAK [78]	TAK [78]	NIE	NIE	x
SOF	TAK [79]	TAK [80]	NIE	NIE	x
BOC	TAK	TAK [81]	TAK ^a	TAK ^a	Victrelis
TVR	TAK	TAK [82]	TAK ^a	TAK ^a	Incivo
PEG INF α -2a	TAK	TAK [83]	TAK	TAK	Pegasys – roztwór do wstrzykiwań, 90 μ g/0,5 ml, 135 μ g/0,5 ml, 180 μ g/0,5 ml, 270 μ g/ml; 360 μ g/ml
PEG INF α -2b	TAK	TAK [84]	TAK	TAK	PegIntron – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,05 mg/0,5 ml, 0,12 mg/0,5 ml, 0,08 mg /0,5 ml, 0,15 mg/0,5 ml, 0,1 mg/0,5 ml
RBV	TAK	TAK [85, 86]	TAK	TAK	Copegus – tabletki powlekane 200 mg i 400 mg, Rebetol – kapsułki twarde 200 mg

a) Refundacja dotyczy schematu leczenia skojarzonego z rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer'a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL–28 TT.

4.2. Schematy terapeutyczne stosowane w pWZW C refundowane w Polsce

W Polsce leczenie pWZW C jest finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. W ramach tego programu dostępne są terapie trójlekowe BOC/TVR + PR oraz terapia dwulekowa oparta na IFN (pegylowanym, rekombinowanym lub naturalnym) w skojarzeniu z RBV. Główną opcją terapeutyczną dla pacjentów wcześniej nieleczonych stanowi terapia dwulekowa PR, a tylko część pacjentów posiada dostęp do terapii

trójlekowej (terapia BOC/TVR + PR są refundowane u osób powyżej 18 roku życia ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer'a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL28 TT). [76]

Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii wyszczególnionych w programie lekowym zawiera Tabela 16. [76]

Czas trwania terapii przedstawiono poniżej (Rysunek 12, Rysunek 13, Rysunek 14). [76]

Ogólne kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

„1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:

- 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;
- 2) obecność przeciwciał anti-HCV;
- 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.

U pacjentów z genotypem 2 i 3 można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego. U pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wynik badania elastograficznego.

1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.

2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b.” [76]

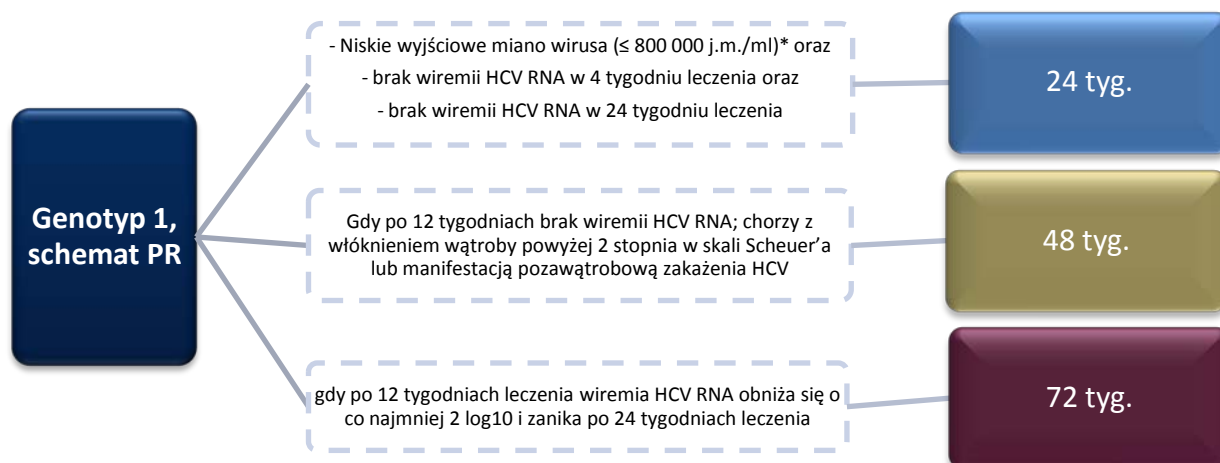
Tabela 16.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” [76]

Interferon	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Schemat lekowy	Populacja wg programu lekowego
PEG IFN α^a	1. Przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby, 2. pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.	Monoterapia	Pacjenci: a) dializowani; b) przed i po przeszczepach narządowych, c) z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę.
		PR	Pacjenci: a) nieleczeni uprzednio interferonami, b) z nawrotem zakażenia, c) u których terapia REK IFN α lub REK IFN α + RBV okazała się nieskuteczna; d) przed i po przeszczepach narządowych; e) u których terapia interferonem pegylovanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.
		PR + TLV / BCV	<u>Pacjenci >18 r.ż. z genotypem 1 uprzednio leczeni:</u> a) nieskutecznie PR, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo, b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PR, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo, c) z nawrotem zakażenia po terapii PR zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo, d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PR (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne). Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a. <u>Pacjenci >18 r.ż. z genotypem 1 uprzednio nieleczeni:</u> a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 TT .

Interferon	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Schemat lekowy	Populacja wg programu lekowego
REK IFN α ^a	<ol style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania PEG IFNα; nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu PEG IFNα; przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 r.ż. <p>Interferon rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa.</p>	REK IFN α monoterapia	<p>Pacjenci:</p> <ol style="list-style-type: none"> dializowani, przed lub po przeszczepach narządowych; u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na RBV.
	<p>U świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia; brak cech dekompensacji czynności wątroby; stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; <p>stwierdzenie obecności przeciwciał anty HCV w surowicy.</p>	REK IFN α + RBV	Pozostali pacjenci, u których nie można zastosować PEG IFN α i nie zostali wymienieni jako kwalifikujący się do leczenia monoterapią REK IFN α .
IFN naturalny	<ol style="list-style-type: none"> Niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu PEG IFNα lub REK IFNα i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia; nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu PEG IFNα lub REK IFNα, zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby. 	Dawkowanie wg ChPL	x

a) U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 roku życia stosuje się wyłącznie PEG IFN α -2b albo REK IFN α -2b.

Rysunek 12.
Schematy leczenia PR uwzględnione w programie lekowym [76]



Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a, zakażonych genotypem 1, u których:

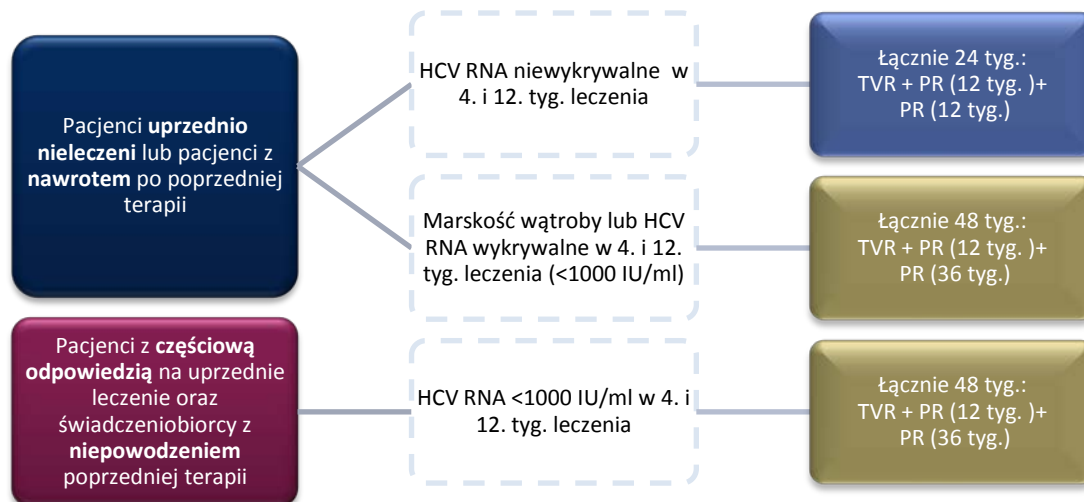
- po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log10 względem wartości wyjściowej albo
- po 24 tygodniach terapii wirerii HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log 10 względem wartości wyjściowej.

U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuer'a lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni

PR – PEG IFN α -2a/2b + RBV

* Dane dla PEG IFN α -2a, dla PEG IFN α -2b wartość wynosi 600 000 j.m.

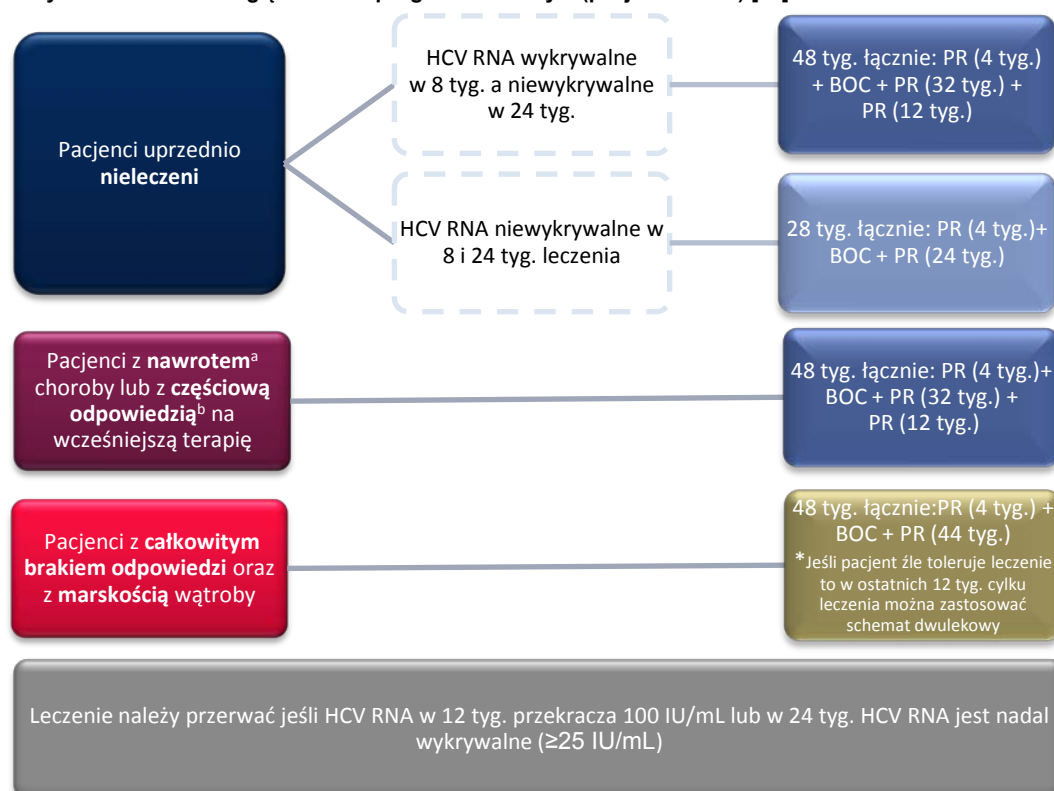
Rysunek 13.
Schematy leczenia TVR uwzględnione w programie lekowym (pacjenci z GT1) [76]



U wszystkich pacjentów, u których HCV RNA >1000 j.m./ml w 4 lub 12 tyg. należy przerwać leczenie. U pacjentów, u których planowany czas terapii wynosi 48 tyg., leczenie należy przerwać, jeśli HCV RNA będzie wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

PR – PEG IFN α 2a/2b + RBV

Rysunek 14.
Schematy leczenia BOC uwzględnione w programie lekowym (pacjenci z GT1) [76]



PR 4 tyg. – faza lead-in (4 tyg. terapii dwulekowej PEG IFN + RBV); PR – PEG IFN α 2a/2b + RBV

a) Nawrót: HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii.

b) Częściowa odpowiedź: HCV RNA obniżyło się $\geq 2 \log_{10}$ (100-krotnie) w 12 tyg. leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tyg. leczenia

4.3. Rekomendacje Agencji HTA

W niniejszym rozdziale zaprezentowano zalecenia agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1. Przedstawione zalecenia finansowe odnaleziono w wyniku przeszukania stron agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz w Kanadzie (CADTH, Tabela 17).

Daklataswir

Zagadnienie finansowania DCV było przedmiotem oceny dwóch agencji – SMC oraz NICE. Pozostałe Agencje nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania DCV.

SMC rekomenduje finansowanie leczenia dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1–4 z włóknieniem wątroby w stopniu F3–F4 lub z wyrównaną marskością wątroby. Zalecenie tej agencji dotyczyło finansowania DCV w skojarzeniu z SOF dla pacjentów zakażonych HCV GT1 bez marskości wątroby, jak również finansowania DCV w skojarzeniu z SOF i RBV (dodanie RBV do rozważenia w przypadku bardzo zaawansowanej choroby wątroby lub innych negatywnych czynników prognostycznych jak np. doświadczenie związane z wcześniejszym leczeniem) dla pacjentów zakażonych HCV GT1 z wyrównaną marskością wątroby. [87]

W przypadku drugiej agencji (NICE) rekomendacja odnosząca się do finansowania DCV w leczeniu pWZW (bez wskazania na chwilę obecną określonego genotypu HCV) jest obecnie na etapie opracowań. [88]

SOF

Zasadność finansowania SOF była oceniana przez wszystkie zagraniczne agencje HTA. Natomiast polska agencja AOTMiT nie wydała rekomendacji odnośnie do finansowania SOF w leczeniu pacjentów z pWZW C.

Agencje SMC, HAS oraz CADTH wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania SOF w leczeniu pacjentów z pWZW C z HCV GT1, natomiast rekomendacja agencji PBAC była negatywna. [89–92]

Agencja SMC rekomenduje SOF w skojarzeniu z RBV oraz/lub RBV i PEG IFN α u dorosłych pacjentów z pWZW C z HCV GT1–6. [89]

Podobnie agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla terapii SOF w skojarzeniu z RBV oraz/lub RBV i PEG IFN α w takim samym wskazaniu jak agencja SMC. [90]

Pozytywna rekomendacja CADTH dotyczy finansowania SOF w skojarzeniu z RBV lub RBV i PEG IFN u dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV o genotypie 1, z wyrównaną czynnością wątroby (z uwzględnieniem marskości wątroby) oraz z włóknieniem w stadium F2, F3 lub F4, którzy nie byli uprzednio leczeni. [91]

Negatywna rekomendacja agencji PBAC dotyczyła finansowania leczenia SOF w skojarzeniu z RBV lub RBV i PEG IFN α dorosłych pacjentów z pWZW C z HCV GT1–6 niepoddanych wcześniejszej terapii. [92]

Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania SOF w skojarzeniu z PEG IFN α i RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z pWZW wywołanym HCV o genotypie 1. Z kolei leczenie takich pacjentów z zastosowaniem SOF w skojarzeniu z RBV otrzymało negatywną rekomendację NICE. [93]

SMV

Agencje NICE, SMC, CADTH oraz PBAC pozytywnie zaopiniowały finansowanie SMV w leczeniu dorosłych pacjentów z pWZW C. AOTMiT oraz PBAC dotychczas nie oceniały zasadności finansowania SMV w populacji pacjentów z pWZW C.

NICE w ostatecznej wersji wytycznych rekomenduje finansowanie SMV w skojarzeniu z PEG IFN α i RBV wśród dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1 i GT4 zarówno uprzednio

leczonych, jak i nieleczonych. Rekomendacja dotycząca leczenia pWZW C z zastosowaniem SMV + SOF jest w trakcie opracowywania. [94]

SMC rekomenduje finansowanie SMV w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (PEG IFN α /RBV oraz SOF/RBV) u dorosłych pacjentów z pWZW C GT1 i GT4 zarówno uprzednio nieleczonych, jak i po wcześniejszym leczeniu. W przypadku rozważania terapii z zastosowaniem SMV + PEG IFN + RBV szkocka agencja rekomenduje wcześniejsze przeprowadzenie testu na obecność polimorfizmu NS3 Q80K wirusa HCV. Wg SMC schemat SMV + SOF \pm RBV rekomendowany jest do stosowania wśród pacjentów w pilnej potrzebie leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii IFN lub którzy mają przeciwwskazania do IFN. [95]

Pozytywna rekomendacja agencji CADTH dotyczy stosowania SMV w skojarzeniu z PEG IFN α oraz RBV u dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1 bez polimorfizmu NS3 Q80K z wyrównaną czynnością wątroby oraz włóknieniem wątroby w stopniu F2, F3 lub F4. Terapia ta jest zalecana pod warunkiem, że jej cena nie będzie przekraczała kosztów dostępnych schematów leczniczych z zastosowaniem innych DAA oraz pod warunkiem, że pacjenci mający ją otrzymywać nie ukończyli uprzednio pełnego kursu terapeutycznego BCV lub TVR. [96]

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie leczenie SMV w schemacie z PR wśród pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych z WZW C wywołanym HCV GT1. [97]

TVR, BOC

Wszystkie agencje pozytywnie zaopiniowały finansowanie TVR w leczeniu dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1, natomiast pozytywne rekomendacje odnośnie BOC zostały wydane przez wszystkie analizowane agencje HTA z wyjątkiem agencji PBAC dla BOC w połączeniu z PEG IFN α -2b i RBV. Ponadto w pierwszym kwartale 2015 roku opublikowano negatywne rekomendacje AOTMiT odnośnie **rozszerzenia wskazań** do stosowania TVR i BOC.

AOTMiT w rekomendacji z 2012 roku zaleca finansowanie terapii TVR oraz BOC w skojarzeniu z RBV i PEG IFN α dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (z uwzględnieniem marskości wątroby), z włóknieniem w stopniu ≥ 2 , którzy uprzednio nie byli leczeni i mają genotyp rs 12979860 IL 28 TT, lub którzy byli wcześniej leczeni PEG IFN α z RBV. [98, 99] W 2015 roku polska agencja HTA nie rekomenduje natomiast rozszerzenia finansowania leczenia BOC oraz TVR o dodatkową populację tj. pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T oraz włóknieniem wątroby stopnia ≥ 2 , jak również chorych poddanych wcześniejszej nieskutecznej terapii z włóknieniem wątroby stopnia 0–1. [100, 101]

Rekomendacje finansowe agencji NICE, SMC oraz HAS dotyczą finansowania terapii TVR lub BOC w skojarzeniu z RBV i PEG IFN α dla populacji pacjentów z HCV GT1, z wyrównaną czynnością wątroby wcześniej nieleczonych oraz dla populacji pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby z historią uprzedniego leczenia pegylowanym lub niepegylowanym IFN α w monoterapii lub

w skojarzeniu z RBV. W treści rekomendacji wydanej przez HAS wskazano na potrzebę przeanalizowania w krótkim czasie nowych danych klinicznych dotyczących rekomendowanych terapii. [102–109]

Pozytywna rekomendacja finansowa agencji CADTH zarówno w przypadku terapii TVR, jak i BOC jest warunkowana kryterium finansowym. Stanowisko tej agencji dotyczy stosowania TVR lub BOC u pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1, w wykrywalnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy HCV RNA, którzy mają wyrównaną czynność wątroby oraz włóknienie wątroby stopnia F2–F4. [110, 111]

Pozytywna rekomendacja PBAC dotyczy terapii TVR lub BOC w skojarzeniu z RBV i PEG IFN α (brak danych czy 2a, czy 2b) stosowanej u pacjentów z HCV GT1 z wyrównaną czynnością wątroby bez historii wcześniejszego leczenia, jak również tych którzy byli poddani co najwyżej jednej terapii pegylowanym lub niepegylowanym IFN α . [112] Jednakże, agencja ta nie rekomenduje terapii BOC w skojarzeniu z RBV i PEG IFN α –2b wśród tej samej populacji pacjentów. [113]

PR

Wszystkie agencje ustosunkowały się pozytywnie do finansowania terapii PEG IFN α –2a w skojarzeniu z RBV dla pacjentów z pWZW C, natomiast zalecenia finansowe dotyczące terapii PEG IFN α –2b w skojarzeniu z RBV dla dorosłych pacjentów z pWZW C zostały wydane tylko przez agencje NICE, SMC, HAS.

AOTMiT rekomenduje terapię PEG IFN α –2a w skojarzeniu z RBV w ramach programu lekowego dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, ze współistniejącym zakażeniem HIV, z HCV GT1–4 uprzednio leczonych lub niepoddanych wcześniejszej terapii. Nie rekomenduje natomiast finansowania tej terapii w ramach wykazu leków refundowanych. [114, 115]

NICE rekomenduje terapie dwuskładnikowe (PR) dla populacji dorosłych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT1–6, z włóknieniem i/lub znaczącym zapaleniem martwiczym, którzy nie byli uprzednio leczeni terapią IFN lub PEG IFN α w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. Brytyjska agencja rekomenduje stosowanie terapii PR również u pacjentów uprzednio leczonych PEG IFN α (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub odpowiadają na leczenie nawrotu choroby, a także u pacjentów z koinfekcją HIV. [116–118]

SMC rekomenduje finansowanie terapii dwuskładnikowej (PR) dla pacjentów z pWZW C po niepowodzeniu terapii IFN lub PEG IFN w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. [119, 120]

HAS rekomenduje stosowanie PEG IFN α –2b w skojarzeniu z RBV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni, a także u chorych wcześniej leczonych IFN lub PEG IFN α w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. Z kolei finansowanie PEG IFN α –2a w skojarzeniu z RBV rekomendowane jest przez HAS u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym zakażeniem HIV zarówno nieleczonych, jak i po wcześniejszym leczeniu IFN lub PEG IFN w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. [121, 122]

CADTH rekomenduje leczenie PEG IFN α -2a w skojarzeniu z RBV pacjentów z pWZW C bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. [123]

PBAC wydała również pozytywną rekomendację w sprawie finansowania PEG IFN α -2a w skojarzeniu z RBV dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, jak i chorych uprzednio leczonych. [124, 125]

Tabela 17.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w leczeniu WZW C wywołanego HCV o genotypie 1

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
DCV	x	W toku [88]	P [87]	x	x	x
SOF	x	P/N [93]	P [89]	P ^{ww} [90]	P [91]	N [92]
SMV	x	P [94]	P [95]	x	P ^w [96]	P [97]
TVR	P [98]/N [101]	P [102]	P [104, 105]	P ^{ww} [108]	P ^w [111]	P ^w [112]
BOC	P [99]/N [100]	P [103]	P [106, 107]	P ^{ww} [109]	P ^w [110]	P ^w [112]/N [113]
PEG IFN α -2a/b \pm RBV	P [115]/N [114]	P [116–118]	P [119, 120]	P [121, 122]	P [123]	P [124, 125]

P – pozytywna rekomendacja, N – negatywna rekomendacja, w – warunek finansowy; ww – ponowna ocena w krótkim czasie, DCV – daklataswir, SOF – sofosbuwir, TVR – telaprewir, BOC – boceprewir, PEG IFN α – pegylowany interferon α ; SMV – symeprewir; x – brak wydanych rekomendacji

5. KOSZTY TERAPII

5.1. Dawkowanie

Dawkowanie refundowanych w Polsce leków wykorzystywanych w leczeniu pWZW C (genotyp 1) ustalono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (Tabela 18). [76, 61, 80–84, 86]

Tabela 18.
Dawkowanie refundowanych leków stosowanych w leczeniu pWZW C (genotyp 1) i uwzględnionych w analizie kosztów [76, 61, 80–84, 86]

Lek	Sposób dawkowania	Czas trwania [tyg.]		Ref.
		Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni	
BOC	800 mg przyjmowane doustnie trzy razy na dobę (całkowita dawka 2400 mg)	24–44	44	[81]
TVR	1125 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, alternatywnie 750 mg co 8 godzin, (całkowita dawka dobową 2250 mg)		12	[82]
PEG IFNα-2a	Dorośli wcześniej nieleczeni i dorośli pacjenci uprzednio leczeni: 180 μ g podawane dożylnie raz w tygodniu w skojarzeniu z RBV		24–48	[83]
PEG IFNα-2b	Dorośli: 1,5 μ g/kg mc./tydzień podskórnie w skojarzeniu z RBV; Dzieci i młodzież: 60 μ g/m ² pc. przyjmowane podskórnie raz na tydzień	48	48	[84]
RBV	Dawka zależna od masy ciała. Dla pacjentów <75 kg i \geq 75 kg, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę	24–48	48	[86]

5.2. Ceny leków

Ceny refundowanych leków wykorzystywanych w leczeniu pWZW C ustalono w oparciu o informacje opublikowane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku (Tabela 19). Ceny za opakowanie wyliczono w oparciu o dane z w/w Obwieszczenia. Dane dotyczące sprzedaży preparatów pozwalające oszacować udział DDD zostały pobrane z portalu IKAR Pro¹. [76, 127–132]

¹ IKAR Pro (Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem). Serwis bazuje głównie na danych refundacyjnych z obwieszczeń Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 roku oraz danych publikowanych przez departamenty NFZ dotyczących wartości i ilości zrefundowanych opakowań. [126]

Tabela 19.
Ceny leków refundowanych stosowanych w leczeniu pWZW C [76, 127–132]

Lek	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Cena hurtowa za DDD [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD	Ref. ^a
			op.	szt.		op.	szt.		
BOC									
Victrelis	200 mg (336 kapsulek)	bezpłatne	14 105,28	41,98	503,76	14 105,28	41,98	100%	[76, 127]
TVR									
Incivo	375 mg (42 tabletek)	bezpłatne	10 330,74	245,97	1475,78	10 330,74	245,97	100%	[76, 129]
RBV									
Rebetol	200 mg (140 kapsulek)	bezpłatne	1656,12	11,83	59,10	1656,12	11,83	34%	[76, 132]
Copegus	400 mg (56 tabletek powlekanych)	bezpłatne	1325,08	23,66	59,20	1324,90	23,66	0%	[76, 128]
Copegus	200 mg (168 tabletek powlekanych)	bezpłatne	1987,67	11,83	59,20	1987,34	11,83	66%	[76, 128]
PEG IFN-α2a									
Pegasys	90 µg/0,5ml (1 amp., strz. a 0,5 ml + igła)	bezpłatne	425,25	425,25	122,85	425,25	425,25	0%	[76, 130]
Pegasys	135 µg/0,5ml (1 wstrz. + 2 waciki nasączone alkoholem)	bezpłatne	698,24	698,24	134,47	698,24	698,24	8%	[76, 130]
Pegasys	180 µg/0,5ml (1 wstrz. + 2 waciki nasączone alkoholem)	bezpłatne	850,50	850,50	122,85	850,50	850,50	59%	[76, 130]
Pegasys	270 µg/ml (1 amp., strz. a 0,5 ml + igła)	bezpłatne	698,24	698,24	134,47	698,24	698,24	5%	[76, 130]
Pegasys	360 µg/ml (1 amp., strz. a 0,5 ml + igła)	bezpłatne	850,50	850,50	122,85	850,50	850,50	28%	[76, 130]
PEG IFN-α2b									
PegIntron	0,05 mg/0,5 ml, 1 zestaw (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	bezpłatne	311,85	311,85	46,78	311,85	311,85	3%	[76, 131]
PegIntron	0,12 mg/0,5 ml, 1 zestaw (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	bezpłatne	748,44	748,44	46,78	748,44	748,44	22%	[76, 131]
PegIntron	0,08 mg/0,5 ml, 1 zestaw (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	bezpłatne	498,96	498,96	46,78	498,96	498,96	25%	[76, 131]
PegIntron	0,15 mg/0,5 ml, 1 zestaw (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	bezpłatne	935,55	935,55	46,78	935,55	935,55	22%	[76, 131]

Lek	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Cena hurtowa za DDD [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD	Ref. ^a
			op.	szt.		op.	szt.		
PegIntron	0,1 mg/0,5 ml, 1 zestaw (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	bezpłatne	623,70	623,70	46,78	623,70	623,70	28%	[76, 131]

a) źródło danych na temat refundacji.

5.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Tabela 20 zawiera zestawienie kosztów stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w pWZW C w zależności od czasu trwania terapii. Koszty zostały oszacowane z perspektywy płatnika publicznego na podstawie informacji zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku. Terapia PR jest najtańszą opcją, a jej koszt wynosi około 54 tys. zł dla PEG IFN α -2b oraz około 60 tys. zł dla PEG IFN α -2a. Dodanie do niej TVR lub BOC zwiększa koszty terapii co najmniej dwukrotnie w zależności od czasu trwania terapii trójlekowej oraz rodzaju PEG IFN α (od 116 tys. zł za terapię BOC24 + PR28 do 216 tys. zł dla terapii BOC44 + PR48). [76, 133]

Tabela 20.
Szacunkowe koszty refundowanych schematów leczenia pWZW C [76, 133]

Schemat	Opis schematu	Czas trwania terapii DAA	Czas trwania terapii PR	Całkowity koszt terapii (PEG IFN α 2a z RBV)	Całkowity koszt terapii (PEG IFN α 2b z RBV)
BOC + PR	PR przez 4 tyg., następnie PR + BOC przez 24 tyg. (do 28 tyg.)	24 tyg.	28 tyg.	120 040 zł	115 873 zł
	PR przez 4 tyg., następnie PR + BOC przez 32 tyg. (do 36 tyg. tygodnia), a następnie PR przez 12 tyg. (do 48 tyg.)	32 tyg.	48 tyg.	173 543 zł	166 399 zł
	PR przez 4 tyg., następnie PR + BOC przez 44 tyg.	44 tyg.	48 tyg.	215 859 zł	208 715 zł
TVR + PR	PR + TVR przez 12 tyg., następnie PR przez 12 tyg. (do 24 tyg.)	12 tyg.	24 tyg.	154 319 zł	150 747 zł
	PR + TVR przez 12 tyg., następnie PR przez 36 tyg. (do 48 tyg.)	12 tyg.	48 tyg.	177 525 zł	184 670 zł
PR	PEG IFN- α 2a (180 μ g/tydz.) lub PEG IFN- α 2b (1,5 μ g/kg m.c./tydz. ^a) oraz RBV 6000 mg/tydz.	ND	48 tyg.	60 701 zł	53 557 zł

ND – nie dotyczy

a) W obliczeniach przyjęto, że waga pacjenta przeciętnie wynosi 75 kg.

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO I ZAKRESU ANALIZ

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b (GT1b) oraz z włóknieniem wątroby odpowiadającym zaawansowaniu \geq F2 w 5-cio stopniowej skali (F0–F4):

- uprzednio nieleczeni,
- uprzednio leczeni nieskutecznie pegylowanym interferonem i rybawiryną,
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

W Polsce dominuje HCV o genotypie 1 (GT1), który występuje u około 86% zakażonych. Z kolei wśród chorych GT1 widoczna jest znacząca przewaga częstości występowania podtypu HCV GT1b w porównaniu z GT1a – aż 97,5% chorych stanowią osoby z zakażeniem HCV o podtypie 1b. Ponadto zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu pWZW C, w tym w szczególności rozwoju HCC. [31] Chorzy ci wymagają zatem szybkiej diagnostyki oraz zastosowania skutecznej terapii, która obecnie w Polsce nie jest dostępna, ponieważ u zdecydowanej większości chorych w I linii stosowana jest terapia dwulekowa obciążona około 50-procentowym ryzykiem niepowodzenia. Dostępne terapie trójlekowe, zawierające BOC lub TVR, pozwalają zmniejszyć ryzyko niepowodzenia do około 20-40%, przy czym zarezerwowane są dla pacjentów po nieskutecznej terapii PR oraz dla wąskiej grupy chorych z polimorfizmem IL28B TT, co stanowi 18% wszystkich chorych z HCV w Polsce. [134] Ponadto dostępne terapie są długotrwałe, uciążliwe dla pacjenta i obciążone ryzykiem wystąpienia wielu zdarzeń niepożądanych. Oznacza to, że istnieje pilna potrzeba wdrożenia nowych skuteczniejszych metod leczenia pWZW C, zwłaszcza u chorych obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań odległych. Odpowiedzią na to zapotrzebowanie są schematy terapeutyczne zawierające DCV w skojarzeniu z innym doustnym DAA, których skuteczność badana była przede wszystkim u pacjentów zakażonych najczęściej występującym w Polsce oraz obciążonym wysokim ryzykiem rozwoju powikłań pWZW C – genotypie 1b. Wobec powyższego populacja docelowa została ograniczona do chorych z zakażeniem HCV o genotypie 1b (GT1b).

Ponadto populację docelową zawężono do grupy pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali, gdyż u tych chorych ryzyko wystąpienia progresji choroby jest większe, a czas do wystąpienia marskości wątroby krótszy. Podejście to jest zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych, jak również z dotychczas obowiązującą w Polsce praktyką refundacyjną. Najnowsze rekomendacje wydane przez EASL w 2014 roku wskazują, że terapię przeciwwirusową należy rozpocząć u wszystkich chorych z pWZWC oraz z włóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej F2, podczas gdy u pozostałych (F0-F1) EASL decyzję o rozpoczęciu leczenia zaleca podejmować indywidualnie. Ponadto zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym wybrane DAA (BOC, TVR) mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby \geq F2,

a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Interwencja

Wnioskowana technologia medyczna obejmuje terapię opartą na daklataswirze (preparat leczniczy Daklinza, DCV) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV. Daklataswir jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych w dawce 60 mg (1 tabletką 1 x dziennie), w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Zalecane schematy obejmują stosowanie DCV w genotypie 1, 3 oraz 4. Dla zdefiniowanej powyżej populacji docelowej, obejmującej chorych z GT1b, w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Daklinza zalecono schematy 12-tygodniowe oraz 24-tygodniowe złożone z DCV skojarzonego z SOF oraz z możliwością dodania do tych schematów RBV, w zależności od charakterystyki wyjściowej pacjenta (obecność marskości, wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe). [61]

Dla wnioskowanej terapii opartej na DCV w skojarzeniu z innym **doustnym** lekiem przeciwwirusowym dostępne są wyniki badań klinicznych w skojarzeniu z:

- sofosbuwirem (SOF),
- asunaprewirem (ASV).

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komparatory

Rekomendacje kliniczne 2014 w leczeniu pWZW C zalecają stosowanie przede wszystkim schematów zawierających DAA nowej generacji takich jak: DCV, SOF oraz SMV. Niektóre wytyczne dopuszczają również stosowanie schematów dwulekowych złożonych z PEG INF α oraz RBV oraz terapie trójlekowe zawierające BOC lub TVR, aczkolwiek zazwyczaj ograniczają to do sytuacji, w których nie ma możliwości zastosowania terapii o wyższej skuteczności.

Spośród schematów rekomendowanych przez wytyczne kliniczne do leczenia pWZW C wywołanego HCV o genotypie 1 w Polsce refundowane są obecnie tylko wybrane opcje terapeutyczne (Tabela 21), które stanowią komparatory dla ocenianej interwencji tj. DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym:

- w populacji pacjentów nieleczonych:
 - terapia standardowa PR,
 - terapia trójlekowa TVR + PR (ograniczenie do populacji z IL28B TT),
 - terapia trójlekowa BOC + PR (ograniczenie do populacji z IL28B TT),
- w populacji pacjentów uprzednio leczonych schematem PR:
 - terapia trójlekowa TVR + PR,
 - terapia trójlekowa BOC + PR,
- w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu:
 - brak refundowanych schematów niezawierających interferonów, dlatego w tej grupie chorych jedyną dostępną opcją pozostaje terapia objawowa.

Pozostałe schematy zawierające SOF i SMV w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi lub z PR, pomimo zaleceń wytycznych nie są obecnie refundowane w Polsce, przez co nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w świetle obowiązujących wymogów dotyczących wyboru komparatora dla ocenianej interwencji (analiza powinna zawierać „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”). [2]

W polskich warunkach, w przebiegu przewlekłego WZW C pacjenci, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania interferonu, mogą jedynie stosować różnego rodzaju leki mające na celu złagodzenie objawów choroby, jednak żaden z tych leków nie cechuje się działaniem przeciwwirusowym. W literaturze medycznej istnieje pełna zgodność, że samoistne wyleczenie (samoistna eliminacja HCV) w stadium przewlekłego WZW C jest zjawiskiem niezwykle rzadkim. [139] Według podręcznika „Choroby wewnętrzne” opracowanego pod redakcją A. Szczeklika, częstość spontanicznej eliminacji wirusa w przewlekłej postaci choroby wynosi maksymalnie 0,02% rocznie. [28] Rzadki charakter tego zjawiska potwierdzają również wyniki badań obserwacyjnych. W pracy Yokosuka 1999 w przeciągu 3,5-letniego okresu obserwacji tylko u 6 spośród 350 nieleczonych pacjentów (1,7%) wystąpiła spontaniczna eliminacja wirusa. [140] W badaniu Watanabe 2003 w trakcie ponad 7-letniej obserwacji spontaniczna eliminacja wirusa wystąpiła jedynie u 16/435 chorych (3,7%). [141] W ramach prac nad AKL odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane przeprowadzone na populacji pacjentów z m.in. przeciwwskazaniami lub nietolerancją PR, w ramach którego aktywne leczenie przeciwwirusowe zostało porównane z placebo (Jacobson 2013). Skuteczność w grupie chorych stosujących placebo wyrażona osiągnięciem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) wynosiła 0%. [142] Powszechnie przyjmuje się, że tylko aktywne leczenie przeciwwirusowe generuje szansę uzyskania SVR. Tezę tą potwierdzają badania nastawione na poszukiwanie skutecznej terapii anty-HCV, począwszy od pierwszych badań dla interferonów, a kończąc na badaniach dla DAA. [143] W związku z powyższym, przyjęcie wartości 0% dla SVR dla komparatora w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu – terapii objawowej – jest uzasadnione.

Tabela 21.
Uzasadnienie wyboru komparatorów

Populacja	Rekomendowane schematy	Wybrane komparatory	Uzasadnienie
Pacjenci nieleczeni / z przeciwwskazaniami lub nietolerancją PR*	Brak przeciwwskazań do terapii opartej na IFN	<ul style="list-style-type: none"> • BOC + PR • TVR + PR • PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie refundowane w Polsce*, • PR jest najtańszą opcją leczenia
	p-przeciwwskazania do terapii opartej na IFN	<ul style="list-style-type: none"> • DCV + SOF ± RBV • SOF + SMV ± RBV • SOF + RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak terapii refundowanej w Polsce w tym wskazaniu

Populacja	Rekomendowane schematy	Wybrane komparatory	Uzasadnienie
Pacjenci nieskutecznie leczeni PR	<ul style="list-style-type: none"> • DCV + SOF ± RBV • SOF + SMV ± RBV • SOF + RBV • SOF + PR • SMV + PR • BOC + PR • TVR + PR 	<ul style="list-style-type: none"> • BOC + PR* • TVR + PR* 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie refundowane w Polsce*

* Refundacja TVR/BOC dotyczy schematu leczenia skojarzonego z rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer'a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL-28 TT

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie ocena:

- trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR24),
- trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12),
- wystąpienia przełomu wirusologicznego,
- wystąpienia nawrotu choroby,
- bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych).

W przypadku badań nad pWZW C do oceny odpowiedzi na stosowane leczenie najczęściej wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii (HCV RNA) obserwowany po odpowiednio 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, jest zatem zastępczym punktem końcowym o charakterze surogatu, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C jest w pełni akceptowane przez EMA i FDA. [3, 64, 65, 144] Wykazano bowiem, że uzyskanie przez pacjenta SVR powoduje redukcję ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C. Uzyskanie SVR stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. [66–68]

W badaniach klinicznych stosuje się najczęściej SVR12 oraz SVR24. Instytucje regulujące standardy przeprowadzania badań klinicznych nad pWZW C dopuszczają możliwość oceny skuteczności zarówno poprzez SVR12 jak i SVR24 [64, 65], co wynika z silnej korelacji między SVR12 i SVR24. [71, 72] W związku z powyższym w niniejszej analizie klinicznej jako główny punkt końcowy przyjęto trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną w 24. tygodniu od zakończenia terapii (SVR24), a w przypadku braku tego punktu końcowego uwzględniano trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną w 12. tygodniu od zakończenia terapii (SVR12).

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

7.1. Daklataswir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). [61]

Mechanizm działania

Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [61]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 30 mg lub 60 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodorku). Tabletka zawierająca 30 mg daklataswiru jest zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna, o wymiarach 7,2 mm x 7,0 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „213” na drugiej stronie. Tabletka zawierająca 60 mg daklataswiru jest jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna o wymiarach 9,1 mm x 8,9 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „215” na drugiej stronie. [61]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych. [61]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Daklinza powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. [61]

Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. [61]

Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia podano poniżej (Tabela 22). [61]

Tabela 22.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [61]

Genotyp HCV i populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Genotyp 1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	daklataswir + sofosbuwir	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	daklataswir + sofosbuwir	24 tygodnie (u wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp 1L28B CC i (lub) niska początkowa wartość wirerii można rozważyć skrócenie terapii do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z poprzedniego leczenia należy rozważyć dodanie rybawiryny;

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [61]

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi silnie indukującymi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter glikoproteiny P (P-gp), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji i obniżenia skuteczności produktu leczniczego Daklinza. Do takich substancji należą m.in. fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, podawany ogólnoustrojowo deksametazon i preparaty ziołowe dziurawca (*Hypericum perforatum*). [61]

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem daklataswiru (preparatu leczniczego Daklinza 60 mg raz na dobę) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną często i bardzo często występowały działania niepożądane zestawione poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną [61]

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Ból głowy, nudności, zmęczenie;	Niedokrwiłość*, zmniejszenie apetytu, depresja, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni, drażliwość;

*Dziewięćdziesięciu (43%) z 211 pacjentów otrzymywało rybawirynę oprócz produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru. Nie zgłaszano przypadków niedokrwiłości w grupach badanych nieotrzymujących w badaniu rybawiryny.

Status rejestracyjny

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza). [61]

Status refundacyjny

W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV. [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.
Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [61]

Preparat	Wytwórca
Daklinza	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

7.2. Sofosbuwir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX15²). [145]

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA–zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym ulegającym metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC₅₀) w zakresie od 0,7 do 2,6 μM. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru). Nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. [80]

² W ChPL produktu Sovaldi podana jest informacja o braku przydzielonego kodu dla sofosbuwiru. Strona WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX15) podaje kod J05AX15.

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 400 mg sofosbuwiru. Żółta tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie. [80]

Wskazania do stosowania

Sofosbuvir (produkt leczniczy Sovaldi) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych. [80]

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi) powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C. [80]

Zalecana dawka to jedna tabletka 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem. Sofosbuvir (produkt leczniczy Sovaldi) należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii. [80]

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych preparatów stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi.

Tabela 25.
Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [80]

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
Pacjenci z pWZW C genotypu 1,4,5 lub 6	Sovaldi + rybawiryra + PEG IFN α b	12 ^{b,c}
	Sovaldi + rybawiryra (do stosowania tylko u pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących PEG IFN α)	24
Pacjenci z pWZW C genotypu 2	Sovaldi + rybawiryra	12 ^c
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryra + PEG IFN α	12 ^c
	Sovaldi + rybawiryra	24
Pacjenci z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryra	Do momentu przeszczepu wątroby

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV.

b) Brak danych potwierdzających skuteczność terapii u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV GT 1.

c) Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryra).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [80]

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w połączeniu z rybawiryną lub PEG IFN α i rybawiryną często i bardzo często występowały działania niepożądane zestawione poniżej (Tabela 26, Tabela 27). Działania niepożądane sofosbuwiru stosowanego w połączeniu z daklataswirem \pm rybawiryną zaprezentowano w Rozdz. 7 (Tabela 23). [61, 80]

Tabela 26.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [80]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmęczenie, drażliwość,	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedokrwistość, depresja, zaburzenia uwagi, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność, łysienie, sucha skóra, świąd, ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, gorączka, astenia

Tabela 27.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [80]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka	Zmniejszenie masy ciała, depresja, lęk, pobudzenie, migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, duszność wysiłkowa, zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, łysienie, sucha skóra, ból pleców, skurcze mięśni, ból w klatce piersiowej, astenia

Status rejestracyjny

Sofosbuwir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead Sciences International Ltd. dnia 16 stycznia 2014 roku (produkt leczniczy Sovaldi). [80]

Status refundacyjny

Obecnie sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.

Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [80]

Preparat	Wytwórca
Sovaldi	Gilead Sciences Ltd.

7.3. Asunaprewir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy (kod ATC: J05AE15). [146]

Mechanizm działania

Asunaprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A, która jest odpowiedzialna za proces tworzenia nowych wirionów i utrzymania cyklu życiowego wirusa HCV. [147]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka miękka, zawierająca 100 mg asunaprewiru. [138]

Wskazania do stosowania

Asunaprewir w skojarzeniu z daklataswirem stosowany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby. [148] Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla leku Daklinza prezentuje badania z asunaprewirem u pacjentów zakażonych HCV genotyp 1b jako wspierające zarówno w obszarze skuteczności jak i profilu bezpieczeństwa w różnych grupach pacjentów. [138]

Dawkowanie i sposób podawania

Stosowaną dawką asunaprewiru w skojarzeniu z daklataswirem (60 mg raz dziennie) jest 100 mg podawane doustnie 2 razy na dobę przez 24 tygodnie. [148]

Przeciwwskazania

Asunaprewir jest przeciwwskazany do stosowania wśród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub ze średnimi i poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Child-Pugh) oraz przyjmujących silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, deksametazon podawany ogólnoustrojowo oraz produkty spożywcze zawierające ziele Dziurawca zwyczajnego. Asunaprewir jest również przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących ogólnoustrojowe azolowe środki przeciwgrzybiczne, klarytromycynę, erytromycynę, diltiazem, chlorowodorek werapamilu, leki zawierające cobicistat, inhibitory proteazy HIV, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (z wyjątkiem chlorowodoru ryłpiwiryny), modafinil, wodzian bosentanu, flekainid i cyklosporynę. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu asunaprewiru u pacjentów, którzy stosują dekstrometofan, digoksynę, midazolam, statyny, etynyloestradiol i etynyloestradiol/norgestymat. Asunaprewiru nie należy stosować w trakcie ciąży,

w przypadku podejrzenia ciąży oraz podczas karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią antykoncepcję podczas stosowania asunaprewiru. [148]

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych w populacji Japonii, podczas stosowania asunaprewiru w skojarzeniu z daklataswirem u 158 (62%) spośród 255 pacjentów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej raportowano zwiększoną aktywność AIAT (17,6%) i AspAT (14,1%), ból głowy (12,9%), gorączkę (11,8%). Jako poważne wątrobowe działania niepożądane wymieniono: 2,5-krotny względem normy wzrost aktywności AIAT (8,2%) oraz AspAT (5,9%), 5-krotny względem normy wzrost stężenia bilirubiny we krwi (0,8%). W międzynarodowym badaniu fazy III HALLMARK DUAL podczas stosowania asunaprewiru w skojarzeniu z daklataswirem najczęściej raportowano ból głowy (24,7%), zmęczenie (21,7%), biegunkę (16%). Zaburzenia wyników laboratoryjnych stopnia 3 lub 4 ALT, AST i stężenia bilirubiny wystąpiły odpowiednio u 2,3; 1,9 i 0,5 %.[148]

Status rejestracyjny

Asunaprewir nie jest zarejestrowany na terenie UE, jednakże 7 lipca 2014 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Japonii we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, z uwzględnieniem pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. [148] Dodatkowo dla leku toczy się postępowanie rejestracyjne w: Australii, Kanadzie, Chile, Kolumbii, Korei, Rosji, Tajwanie i Tajlandii.

Status refundacyjny w Polsce

Asunaprewir (produkt leczniczy Sunvepra) nie jest refundowany na terenie Polski. [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Asunaprewir (produkt leczniczy Sunvepra) nie jest dostępny na terenie Polski. [77]

7.4. Boceprewir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy (kod ATC: J05AE12). [81]

Mechanizm działania

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną (Ser139) w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV. [81]

Postać farmaceutyczna

Twarda kapsułka zawierająca 200 mg boceprewiru. Każda kapsułka posiada żółtawobrazowe, nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym czerwonym tuszem logo „MSD” oraz białawy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym czerwonym tuszem kodem „314”. [81]

Wskazania do stosowania

Boceprewir (produkt leczniczy Victrelis) jest wskazany w leczeniu pWZW C wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z PEG IFN α oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [81]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Victrelis powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C. [81]

Produkt leczniczy Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PEG IFN α i rybawiryny (PR). [81]

Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany jest doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej. [81]

Przeciwwskazania

Boceprewir (produkt leczniczy Victrelis) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby,
- w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są

związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, symwastatyna, lowastatyna, kwetiapina, alfuzosyna, sylodosyna oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina),

- w przypadku ciąży. [81]

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem boceprewiru (produktu leczniczego Victrelis) w połączeniu z PEG IFN α -2b oraz rybawiryną często i bardzo często występowały działania niepożądane zestawione poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem boceprewiru (produktu leczniczego Victrelis) w połączeniu z PEG IFN α -2b oraz rybawiryną [81]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwiłość, neutropenia, zmniejszony apetyt, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, ból stawów, ból mięśni, astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka, choroba grypopodobna, zmniejszenie masy ciała	Zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza, wole, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, hiperglikemia, hipertriglicydemia, hiperurykemia, niestabilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, hipostezja, parestezje, omdlenia, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, parosmia, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szумы uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból

Status rejestracyjny

Boceprewir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd. dnia 18 lipca 2011 roku (produkt leczniczy Victrelis). [81]

Status refundacyjny

W Polsce obecnie boceprewir (produkt leczniczy Victrelis) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” u osób powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer’a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL28 TT (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2). [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 30.
Preparaty boceprewiru dostępne w Polsce [77]

Preparat	Wytwórca
Victrelis	S-P Labo N.V.

7.5. Telaprewir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AE11). [82]

Mechanizm działania

Telaprewir jest inhibitorem kinazy serynowej HCV NS3 4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. [82]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana zawierająca 375 mg telaprewiru. Żółta tabletka kształtu kapsułki o długości około 20 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznakowaniem „T375”. [82]

Wskazania do stosowania

Telaprewir (produkt leczniczy Incivo), w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 (wirusa) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni,
- którzy byli wcześniej leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. [82]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Incivo powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. [82]

Produkt leczniczy Incivo należy podawać w dawce 1 125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, razem z jedzeniem. Alternatywnie, 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) można przyjmować doustnie co 8 godzin, razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową

wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg. Stosowanie produktu leczniczego Incivo bez jedzenia lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia działania terapeutycznego produktu leczniczego. [82]

Produkt leczniczy Incivo należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i PEG IFN α -2a lub 2b. [82]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą. [82]

Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się: alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), kwetiapina oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam. [82]

Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie. [82]

Jednoczesne podawanie produktu z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina, i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm i utraty jego skuteczności. [82]

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego PEG IFN α oraz rybawiryny, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt leczniczy Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami. [82]

Działania niepożądane

Częste i bardzo częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu telaprewiru (produktu leczniczego Incivo) stosowanego w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną zestawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru (produktu leczniczego Incivo) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [82]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd, wysypka,	Kandydoza jamy ustnej, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku

Status rejestracyjny

Telaprewir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International NV dnia 19 września 2011 roku (produkt leczniczy Incivo). [82]

Status refundacyjny

W Polsce obecnie telaprewir (produkt leczniczy Incivo) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” u osób powyżej 18 roku życia z stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Sheuer’a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL28 TT (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2). [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.
Preparaty teloprewiru dostępne w Polsce [77]

Preparat	Wytwórca
Incivo	Janssen-Cilag S.p.A.

7.6. Pegylowany interferon alfa–2a

Grupa farmakoterapeutyczna

Immunostymulanty, interferony (kod ATC: L03AB11). [83]

Mechanizm działania

Pegylowana postać IFN α -2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki IFN α -2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). PEG IFN α -2a (produkt Pegasys) w warunkach *in vitro* wykazuje działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. [83]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Pegasys jest dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Dostępne w refundacji są następujące postacie farmaceutyczne:

- fiolka, zawierająca 135 μ g PEG IFN α -2a w 0,5 ml roztworu,
- fiolka, zawierająca 180 μ g PEG IFN α -2a w 0,5 ml roztworu,
- wstrzykiwacz (ampułkostrzykawka) zawierający 90 μ g PEG IFN α -2a w 0,5 ml roztworu,

- wstrzykiwacz 0,5 ml (ampułkostrzykawka) zawierający roztwór 270 µg/ml PEG IFN α-2a,
- wstrzykiwacz 0,5 ml (ampułkostrzykawka) zawierający roztwór 360 µg/ml PEG IFN α-2a [76, 83]

Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów produkt leczniczy Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zapalenie wątroby typu C, u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. [83]

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby. [83]

Dawkowanie i sposób podawania

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem leczniczym Pegasys.

U wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Pegasys w dawce 180 µg, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podawaną rybawiryną lub w monoterapii. [83] Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni. Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem (≤ 800 000 IU/ml) lub u pacjentów z genotypem 4 u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV RNA w 24. tygodniu. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa (≤ 800 000 IU/ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę. Zalecany czas podawania produktu leczniczego Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni. [83]

Dla dorosłych pacjentów uprzednio leczonych zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia

podskórnego. Dla pacjentów < 75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone PEG IFN α i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie. [83]

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μ g 1 raz w tygodniu podskórnym przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany. [83]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, IFN α lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Pegasys,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby,
- wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiana 6 w skali Child-Pugh (chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir),
- leczenie skojarzone z telbivudyną. [83]

Działania niepożądane

Częste i bardzo częste działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys pacjentów zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych HCV w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.

Częste i bardzo częste działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów z pWZW B lub pWZW C lub w połączeniu z rybawiryną u pacjentów z pWZW C osób zakażonych wirusem HCV

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość	Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowi jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca, 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 z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2a został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited dnia 20 czerwca 2002 roku. Pozwolenie przedłużono 20 czerwca 2007 roku (produkt leczniczy Pegasys). [83]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Pegasys jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” u pacjentów z pWZW C bez względu na genotyp wirusa, u których występują zmiany zapalne i włóknienie wątroby (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2). [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 34.

Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [77]

Preparat	Wytwórca
Pegasys	Roche Pharma AG

7.7. Pegylowany interferon alfa-2b

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące. Interferony (kod ATC: L03AB10). [84]

Mechanizm działania

Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu. [84]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy PegIntron jest dostępny w postaci zestawu składającego się z proszku i rozpuszczalnika, do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy zestaw zawiera biały proszek (PEG IFN α -2b) oraz przejrzysty i bezbarwny rozpuszczalnik w następujących proporcjach:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,05 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,08 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,1 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,12 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,15 mg/0,5 ml. [76, 84]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa) wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby zarówno wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [84]

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz u dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem w monoterapii. [84]

Produkt leczniczy PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby i współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią wątroby. [84]

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym PegIntron, należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia. [84] Monoterapia interferonem, w tym produktem leczniczym PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. [84]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. Terapia trójlekowa (PegIntron z rybawiryną i boceprewirem): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1. [84]

U pacjentów dorosłych stosuje się produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) w dawce 1,5 μ g/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek. Rybawirynę w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem) i całkowitą dawką dobową wynoszącą 800/1000/1200 mg zależnie od wagi pacjenta, odpowiednio \leq 64 kg, 65–80 oraz 81–105 kg. [84]

Czas trwania leczenia dla terapii trójlekowej jest określony w ChPL dla boceprewiru. [84]

U pacjentów wcześniej nieleczonych poddanych terapii dwulekowej (PegIntron z rybawiryną) zarażonych HCV genotypu 1, u których w 12 tygodniu leczenia brak oznaczalnego HCV RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o \geq 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia HCV-RNA będzie w dalszym ciągu wykrywalne, należy rozważyć przerwanie leczenia. [84]

W przypadku HCV genotypu 2 i 3, zaleca się, aby pacjentów leczyć terapią dwulekową przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni. Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia terapią dwulekową pacjentów o genotypie 1. [84]

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu. [84]

Dla genotypu 1 zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok, dla genotypu 2 lub 3 zalecany czas trwania leczenia to 24 tygodnie oraz 1 rok dla genotypu 4. [84]

W monoterapii produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg mc/tydzień. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV. [84]

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe). [84]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą będącą składnikiem preparatu leczniczego PegIntron
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie,
- ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby,
- wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami,
- padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
- pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i licznymi zmianami w skali Child-Pugh,
- skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną. [84]

Działania niepożądane

W czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, u osób dorosłych zostały zgłoszone działania niepożądane, występujące u pacjentów leczonych PEG IFN α -2b, w tym produktem PegIntron w postaci monoterapii lub produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Działania niepożądane zostały wymienione poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.

Częste i bardzo częste działania niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryne [84]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, wymioty, nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, drażliwość, astenia, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hyperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia, snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, 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, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęki twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2b został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 25 maja 2000 roku. Pozwolenie przedłużono 25 maja 2010 roku (produkt leczniczy PegIntron). [84]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy PegIntron jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” u pacjentów z pWZW C bez względu na genotyp wirusa, u których występują zmiany zapalne i włóknienie wątroby (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2). [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 36.

Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [77]

Preparat	Wytwórca
PegIntron	SP Labo N.V.
VirafeoronPeg	SP Labo N.V.

7.8. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy (kod ATC: J05AB04). [85, 86, 149]

Mechanizm działania

Rybawiryna (produkty lecznicze Copegus i Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym o wykazanym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z PEG IFN α -2a/2b lub IFN α -2a/2b przeciwko HCV. [85, 86, 149]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Copegus: Tabletki powlekane, bladuróżowa, płaska owalna z napisem RIB 200/400 po jednej stronie i ROCHE po drugiej. W obrocie dostępne są tabletki powlekane produktu leczniczego Copegus zawierające po 200 mg lub 400 mg rybawiryny. Produkt leczniczy Rebetol: Białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki oznakowane niebieskim tuszem. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny. [85, 86, 149]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusa genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [85, 86, 149]

W schemacie dwulekowym, produkt leczniczy Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany jedynie jako część schematu leczenia skojarzonego z PEG IFN α 2b lub IFN α 2b. Nie wolno stosować produktu leczniczego Rebetol w monoterapii. [85, 86, 149]

Produkt leczniczy Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z PEG IFN α -2a lub IFN α -2a. Nie jest wskazany do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu leczniczego Copegus w terapii skojarzonej z PEG IFN α 2a lub IFN α 2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA, w tym u osób z wyrównaną marskością wątroby. Leczenie skojarzone z PEG IFN α 2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również

w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby. Produkt leczniczy Copegus w skojarzeniu z PEG IFN α -2a jest wskazany u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. [85, 86, 149]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Copegus

Dawkę rybawiryny ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. [85, 149]

Produkt leczniczy Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z PEG IFN α -2a lub IFN α -2a. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu. [85, 149]

Zalecana dawka produktu leczniczego Copegus w terapii skojarzonej z PEG IFN α -2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od genotypu wirusa oraz masy ciała pacjenta. W przypadku pacjentów zarażonych HCV genotypu 1 i 4, dobową dawkę produktu leczniczego Copegus wynosi 1000 mg u pacjentów o wadze < 75 kg lub 1200 mg u pacjentów o masie ciała \geq 75 kg. W przypadku genotypów 2 i 3 dobową dawkę wynosi 800 mg niezależnie od wagi pacjenta. [85, 149]

Czas leczenia w terapii skojarzonej z PEG IFN α -2a zależy od genotypu wirusa. U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, którzy w 4 tygodniu mają wykrywalny HCV-RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 48 tygodni. Leczenie trwające 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o:

- genotypie 1 z niskim mianem wirusa przed leczeniem (\leq 800 000 IU/ml)
- genotypie 4, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i pozostaje taki w 24. tygodniu. [85, 149]

U pacjentów zakażonych wirusem typu C o genotypie 2 lub 3, z oznaczalnym HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 24 tygodnie. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 5 lub 6, dlatego u tych pacjentów zalecane jest leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000 mg lub 1200 mg na dobę w zależności od masy ciała pacjenta. [85, 86, 149]

U pacjentów wcześniej leczonych, zalecaną dawką produktu leczniczego Copegus, stosowanego w skojarzeniu z PEG IFN α -2a w dawce 180 μ g podawanej raz w tygodniu, jest 1000 mg lub 1200 mg na dobę dla pacjentów o masie ciała odpowiednio < 75 kg lub \geq 75 kg, niezależnie od genotypu. Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wirusa pozostaje wykrywalny w 12. tygodniu. Zalecany całkowity czas terapii wynosi 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem i rybawiryną, to zaleca się, aby całkowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie. [85, 149]

Dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV zalecana dawka produktu leczniczego Copegus, stosowanego w skojarzeniu z PEG IFN α -2a podawanym raz w tygodniu przez 48 tygodni w dawce 180 mikrogramów, wynosi:

- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg: 1000 mg na dobę,
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała \geq 75 kg: 1200 mg na dobę,
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1: 800 mg na dobę. [85, 149]

Zalecana dawka produktu leczniczego Copegus w terapii skojarzonej z IFN α -2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od masy ciała pacjenta i wynosi 1000 mg u pacjentów o wadze < 75 kg lub 1200 mg u pacjentów o masie ciała \geq 75 kg. Należy stosować u pacjentów terapię skojarzoną z IFN α -2a przynajmniej przez 6 miesięcy. Pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 należy leczyć przez 48 tygodni. W przypadku pacjentów zakażonych HCV o innym genotypie decyzję o przedłużeniu leczenia do 48 tygodni należy podejmować na podstawie innych czynników prognostycznych (wysoka początkowa wartość wirerii, płeć męska, wiek >40 lat i oznaki włóknienia mostkowego). [85, 149]

Produkt leczniczy Rebetol

Produkt leczniczy Rebetol należy stosować w skojarzeniu z PEG IFN α -2b lub IFN α -2b (schemat dwulekowy) lub u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1 w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy). [86]

U osób dorosłych dobową dawkę produktu leczniczego Rebetol ustala się w zależności od wagi pacjenta:

- 800 mg dla masy ciała < 65 kg,
- 1000 mg dla masy ciała 65–80 kg,
- 1200 mg dla masy ciała 81–105 kg,
- 1400 mg dla masy ciała > 105 kg. [86]

Dla pacjentów wcześniej nie leczonych, czas trwania leczenia, w schemacie trójlekowym jest opisany w ChPL boceprewiru. [86]

W schemacie dwulekowym zawierający PEG IFN α -2b i produkt leczniczy Rebetol, u pacjentów HCV genotypu 1, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Dla genotypów 2 lub 3, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni według schematu dwulekowego przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni. Ograniczone dane wskazują iż czas leczenia pacjentów z HCV genotypu 4 z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla zarażonych genotypem 1. [86]

Zalecany czas trwania leczenia produktem leczniczym Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w ramach schematu dwulekowego, niezależnie od genotypu HCV. [86]

W schemacie dwulekowym obejmującym, produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z IFN α -2b zaleca się terapię trwającą co najmniej 6 miesięcy. Dla genotypu 1, leczenie schematem dwulekowym należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia. W przypadku pozostałych genotypów HCV, decyzja dotycząca wydłużenia leczenia schematem dwulekowym do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach, powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków). [86]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Copegus lub Rebetol,
- okres ciąży (nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia),
- laktacja,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- przewlekła niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <50 ml /minutę i (lub) w trakcie hemodializy,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Chold-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby,
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- jednoczesne zakażenie HCV i HIV z marskością wątroby i wynikiem ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh. [85, 86, 149]

Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Copegus i Rebetol stosowanego w leczeniu skojarzonym z PEG IFN α -2b lub IFN α -2b przedstawia Tabela 37. [85, 86, 149]

Tabela 37.

Działania niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFN α [85, 86, 149]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Copegus w skojarzeniu z PEG IFNα-2a lub IFNα-2a	
Niedokrwistość, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie,	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu,

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość	zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała
Rebetol w skojarzeniu z PEG IFNα–2b lub IFNα–2b	
Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwiłość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, zmniejszenie masy ciała	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwiłość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hyperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, myśli samobójcze, psychoza, zachowania agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtań, suchy kaszel, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenia dziąseł, luźne stolce, zaparcia, wzdęcia, zaburzenia dotyczące zębów, powiększenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia, łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-płamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zaburzenia czynności seksualnych (nieokreślone), ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, szmer sercowy

Status rejestracyjny

Rybawiryne została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 7 maja 1999 roku. Pozwolenie przedłużono 7 maja 2009 roku (produkt leczniczy Rebetol). [86]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Rebetol i Copegus są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” u pacjentów z pWZW C bez względu na genotyp wirusa, u których występują zmiany zapalne i włóknienie wątroby (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2). [76]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**Tabela 38.**
Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [77]

Preparat	Wytwórca
Copegus	Roche Pharma Ag
Rebetol	Merck Sharp & Dohme Ltd.
Ribavirin Aurobindo	APL Swift Services (Malta)Ltd.; Millpharm Limited
Ribavirin Mylan	Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Ribavirin Teva	Teva Pharma B.V.
Ribavirin Teva Pharma B.V.	Teva Pharma B.V.
Vilarib	ICN Polfa Rzeszów S.A.; Penn Pharmaceutical Services Ltd
VirafeoronPeg	SP Labo N.V.

8. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

8.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to możliwe i uzasadnione,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy osobne przeszukania dla odpowiednio DCV, TVR/BOC oraz PEG IFN. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla każdego przeszukania.

8.2.1. Badania dotyczące terapii opartej na DCV

Populacja

- Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV o genotypie 1b:
 - uprzednio nieleczeni,
 - uprzednio nieskutecznie leczeni schematem standardowym PR,
 - z przeciwwskazaniami do terapii opartej na interferonie lub nietolerancją tego schematu.

W dużej części badań klinicznych dotyczących ocenianych interwencji kwalifikowano pacjentów bez względu na stopień włóknienia wątroby, a jeśli już stosowano w tym zakresie restrykcje to dotyczyły one wykluczania pacjentów z marskością wątroby. W większości badań nie przeprowadzono również analizy warstwowej ze względu na stopień włóknienia wątroby. W związku z powyższym, pomimo zawężenia populacji docelowej do pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej w stopniu 2, do niniejszej analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów zakażonych GT1b, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.

Oceniana interwencja

- DCV w zarejestrowanej dawce 60 mg stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV, stosowany zgodnie z schematami ujętymi w ChPL lub EPAR (*European Public Assessment Report*) dla DCV. [61, 138]

Komparatory

- brak ograniczeń do komparatorów.

Punkty końcowe

- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR24),
- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne,
- badania przeprowadzone u ludzi.

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 uprzednio leczeni terapią trójlekową TVR/BOC + PR,
- pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
- narkomani,
- bezdomni;
- okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,
- randomizację przeprowadzono w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego.

8.2.2. Badania dotyczące komparatorów

8.2.2.1. Terapia oparta na TVR/BOC

Populacja

- Dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b:
 - uprzednio nieleczeni,
 - uprzednio nieskutecznie leczeni schematem standardowym PR.

W dużej części badań klinicznych dotyczących ocenianych interwencji kwalifikowano pacjentów bez względu na stopień włóknienia wątroby, a jeśli już stosowano w tym zakresie restrykcje to dotyczyły one wykluczania pacjentów z marskością wątroby. W większości badań nie przeprowadzono również analizy warstwowej ze względu na stopień włóknienia wątroby. W związku z powyższym, pomimo zawężenia populacji docelowej do pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej w stopniu 2, do niniejszej analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów zakażonych GT1b, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.

Oceniana interwencja

- TVR skojarzony z terapią standardową (PR) w schematach określonych w obowiązującym w Polsce programie lekowym, [76]
- BOC skojarzony z terapią standardową (PR) w schematach określonych w obowiązującym w Polsce programie lekowym. [76]

Komparatory

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań klinicznych ukierunkowanych na porównanie TVR i BOC z dowolnym schematem dopuszczonym do stosowania w pWZWC, w tym w szczególności:

- schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu DAA:
 - boceprewiru (BOC),

- telaprewiru (TVR),
- symeprewiru (SMV),
- daklataswiru (DCV),
- ombitaswiru,
- paritaprewiru w skojarzeniu z ritonavirem,
- dasabuwiru,
- sofosbuwiru (SOF),
- ledipaswiru/sofosbuwiru (LDV/SOF),
- interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV,
- interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,
- PR.

Punkty końcowe

- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR24),
- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

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

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,
 - narkomani,
 - bezdomni;

- okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,
- randomizację przeprowadzono w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego.

8.2.2.2. Terapia PR

Populacja

- Dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b:
 - uprzednio nieleczeni.

W dużej części badań klinicznych dotyczących ocenianych interwencji kwalifikowano pacjentów bez względu na stopień włóknienia wątroby, a jeśli już stosowano w tym zakresie restrykcje to dotyczyły one wykluczania pacjentów z marskością wątroby. W większości badań nie przeprowadzono również analizy warstwowej ze względu na stopień włóknienia wątroby. W związku z powyższym, pomimo zawężenia populacji docelowej do pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej w stopniu 2, do niniejszej analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów zakażonych GT1b, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.

Interwencja

- terapia standardowa (PEG IFN α -2a lub PEG IFN α -2b w skojarzeniu z RBV), stosowana w zarejestrowanych dawkach zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym. [76]

Komparatory

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań klinicznych ukierunkowanych na porównanie PEG IFN α z dowolnym schematem dopuszczonym do stosowania w pWZWC, w tym w szczególności:

- schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu DAA:
 - boceprewiru (BOC),
 - telaprewiru (TVR),
 - symeprewiru (SMV),
 - daklataswiru (DCV),
 - ombitaswiru,
 - paritaprewiru w skojarzeniu z ritonavirem,
 - dasabuwiru,
 - sofosbuwiru (SOF),
 - ledipaswiru/sofosbuwiru (LDV/SOF),
- ritonavir,
- interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV,
- interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,
- inny PEG IFN α w skojarzeniu z RBV.

Punkty końcowe

- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR24),
- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo (działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zaprzestanie terapii z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

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

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,
- randomizację przeprowadzono w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego.

8.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

8.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków, którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziły dwie osoby. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka.

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.1)

8.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1] 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:

- PubMed, w tym MEDLINE i Biomed Central,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),

- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w grudniu 2014 roku i lutym 2015 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.1). W dniu 5 marca 2015 roku przeprowadzono ponowne przeszukanie źródeł informacji medycznej, nie odnajdując nowych źródeł danych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

8.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród wymienionych analityków. 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 innego eksperta. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTM). [1]

8.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, 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). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się 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. Punktacje w tej ostatniej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, 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).

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro.

8.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało pięciu analityków. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka.

8.5. Analiza statystyczna wyników

Tam, gdzie było to możliwe, wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W pozostałych przypadkach wyniki obliczeń prezentowano w formie skumulowanych wyników będących sumą danych liczbowych (n/N (%)). Dane niezagregowane pochodzące z poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie, natomiast w dokumencie głównym przedstawiono wyniki końcowe tj. zagregowane wyniki obliczeń własnych lub wyniki pojedynczych badań, jeżeli nie było możliwości ich kumulacji (w przypadku dostępności tylko jednego badania).

W głównej części analizy klinicznej zaprezentowano dane odnośnie głównego punktu końcowego niniejszej analizy, czyli SVR24 lub SVR12, w przypadku gdy w danym badaniu nie raportowano

SVR24. Ponadto w dokumencie głównym zaprezentowano odsetki pacjentów z nawrotem oraz przełomem wirusologicznym, a także punkty końcowe odnoszące się do profilu bezpieczeństwa. Szczegółowe zestawienie wyników wszystkich badań odnośnie ocenianych punktów końcowych znajdują się w Aneksie (Rozdz. 21.1).

W ramach analizy bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji (DCV w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV) dokonano ekstrakcji i agregacji danych z dostępnych publikacji głównych (AE, SAE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych) oraz ich suplementów (wszystkie SAE, a także uzupełniające AE i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, które umożliwiają porównanie z komparatorami).

W ramach analizy bezpieczeństwa dla komparatorów (TVR + PR, BOC +PR, PR) przeprowadzono identyfikację charakterystycznych dla nich zdarzeń niepożądanych w oparciu o ich ChPL oraz opracowania wtórne, które następnie poddano dalszym analizom (Tabela 39).

Tabela 39.
Charakterystyczne objawy niepożądane w dla terapii HCV obejmującej PEG IFN α , RBV, TVR i BOC

Lek	Charakterystyczne objawy niepożądane	Ref.
IFN + RBV PEG IFN α -2a/b + RBV	zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, objawy grypopodobne, bezsenność, anemia, świąd, nudności, biegunka, wysypka, gorączka, astenia, bóle mięśni, bóle stawów, kaszel, łysienie, zaburzenia psychiatryczne	[59, 83, 84, 150–152]
TVR	anemia, nudności, biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie,	[59, 82, 153–156]
BOC	anemia, neutropenia, dreszcze, objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty)	[59, 81, 153–156]

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).

8.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, definicji punktów końcowych i metodyki.

9. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

9.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

9.1.1. Schemat selekcji badań dla terapii opartej na DCV

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DCV zidentyfikowano łącznie 818 pozycji literaturowych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 50 publikacji (oraz dodatkowo 9 pozycji z przeszukania rejestru badań clinicaltrials.gov i innych źródeł wiedzy medycznej). Kryteria włączenia do analizy spełniało 7 badań opisanych w 40 publikacjach (Rysunek 15, Tabela 40). Należy zwrócić uwagę, że 2 badania RCT (Lok 2012 i Lok 2014) przeprowadzono w ramach jednego wspólnego projektu badawczego (NCT01012895), aczkolwiek w każdej z publikacji zaprezentowano wyniki odnośnie odrębnej grupy chorych w zależności od stosowanej dawki ASV. W publikacji Lok 2012 przedstawiono dane dla pacjentów stosujących dawkę ASV 600 mg dwa razy dziennie (BID), natomiast w publikacji Lok 2014 pacjenci stosowali dawkę 200 mg raz dziennie lub 200 mg BID. Ze względu na fakt, że ASV zarejestrowany jest do stosowania w dawce 100 mg BID, w podstawowej wersji analizy klinicznej zaprezentowano tylko te wyniki, natomiast dane odnośnie pozostałych schematów zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4, 21.6).

Rysunek 15.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla DCV)

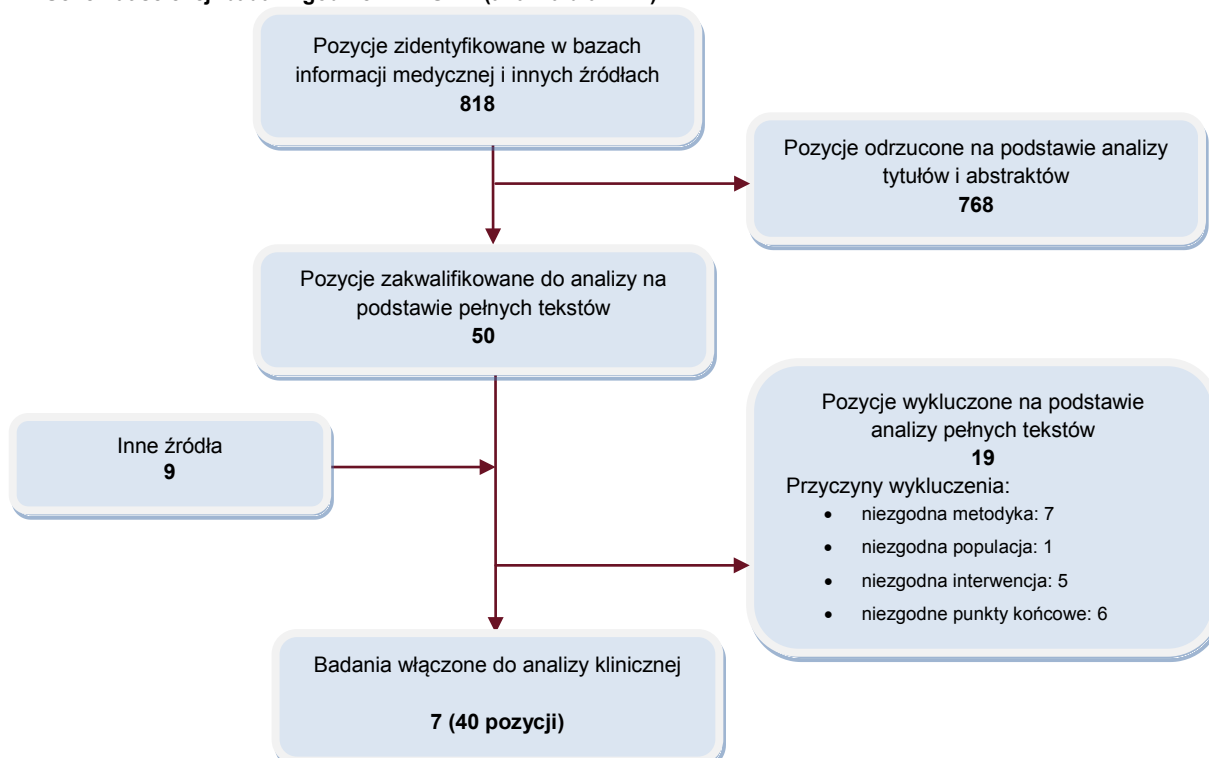


Tabela 40.
Badania włączone dla terapii opartej na DCV i innym doustnym leku przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV

Badanie	Terapia	Publikacja	Ref.
Sulkowski 2014	DCV + SOF +/- RBV	Sulkowski 2014a z suplementem	[157]
		Sulkowski 2013a	[158]
		Sulkowski 2013b	[159]
		Sulkowski 2013c	[160]
		Sulkowski 2012a	[161]
		Sulkowski 2012b	[162]
		Asselah 2014	[163]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01359644)	[164]
HALLMARK-DUAL		Manns 2014a z suplementem	[165]
		Manns 2014b	[166]
		Manns 2014c	[167]
		Kao 2014	[168]
		Raport z clinicaltrials.gov	[169]
Kumada 2014		Kumada 2014	[170]
		Kawakami 2014a	[171]
		Chayama 2013a	[172]
		Chayama 2013b	[173]
		Chayama 2013c	[174]
		Suzuki 2014a	[175]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01497834)	[176]
Lok 2012^a	DCV + ASV	Lok 2012a z suplementem	[177]
		Lok 2012b	[178]
		Lok 2011	[179]
		Lok 2010	[180]
		McPhee 2013a z suplementem	[181]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01012895)	[182]
		Suzuki 2013a	[183]
Suzuki 2013		Suzuki 2012	[184]
		Chayama 2012	[185]
		Chayama 2011	[186]
		Karino 2013	[187]
		Kosaka 2014	[188]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01051414)	[189]
		Lok 2014 z suplementem	[190]
Lok 2014^a	DCV + ASV	Lok 2013	[191]
		Lok 2012c	[192]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01012895)	[182]
Chayama 2014	DCV + ASV vs TVR + PR ^b	Chayama 2014a	[193]
		Chayama 2014b	[194]
		Raport z clinicaltrials.gov (NCT01718145)	[195]

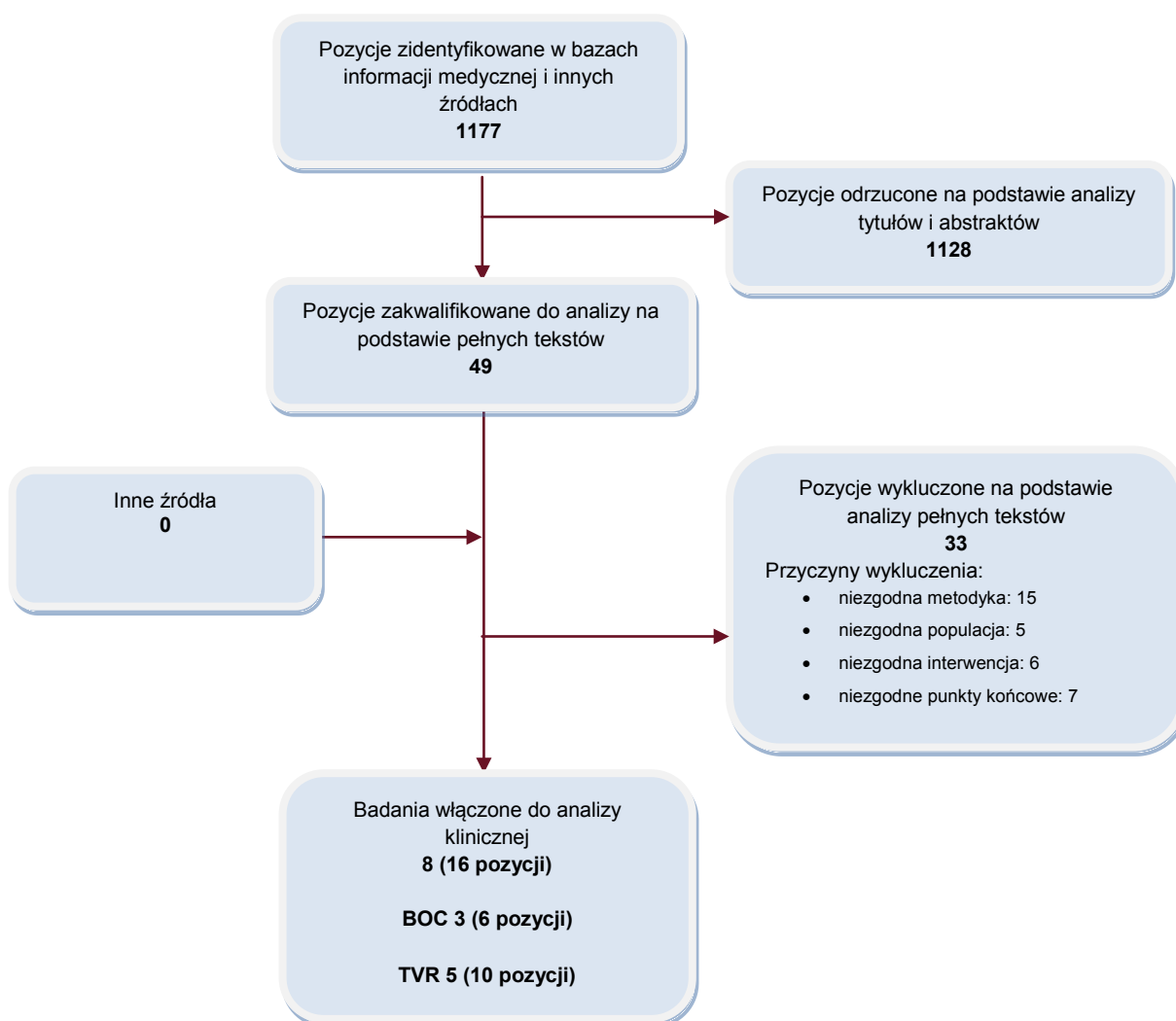
a) Badania opisane w publikacjach Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano odrębne grupy chorych.

b) Ze względu na postać publikacji (doniesienie konferencyjne), grupa TVR + PR nie została włączona do porównania pośredniego (Rozdz. 9.1.2).

9.1.2. Schemat selekcji badań dla terapii opartej na BOC i TVR

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TVR i BOC zidentyfikowano łącznie 1177 pozycji literaturowych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 49 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniało 8 badań opisanych w 16 publikacjach (Rysunek 16).

Rysunek 16.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla TVR i BOC)



W zidentyfikowanych pracach stosowano zróżnicowane schematy terapeutyczne zawierające BOC lub TVR, których zastosowanie w praktyce (zgodnie z ChPL) uzależnione jest od historii leczenia pacjenta (uprzednio nieleczony lub leczony) oraz od zmiany stężenia HCV RNA we krwi w trakcie leczenia. Niektóre schematy ze względu na nieakceptowalny stosunek korzyści do ryzyka w ogóle nie zostały dopuszczone do stosowania. Listę badań włączonych do niniejszego przeglądu wraz ze zestawieniem schematów terapii TVR i BOC uwzględnionych w analizie (możliwie najbardziej zbliżonych do obowiązującego w Polsce programu lekowego) przedstawiono poniżej (Tabela 41). [76]

Tabela 41.
Badania dla komparatorów (TVR + PEG IFN + RBV i BOC + PEG IFN + RBV)

Badanie	Porównanie	Publikacja	Schematy włączone do analizy [76]	Schematy niewłączone do analizy [76]	Uzasadnienie dla niewłączonych schematów [76]	Ref.
Badania dla komparatorów (BOC)						
RESPOND-2	PR4 + BOC32 + PR32-48 vs PR4 + BOC44 + PR44 vs PR48	Bacon 2011 z suplementem	PR4 + BOC32 + PR32-48	PR4 + BOC44 + PR44	schemat stosowany Polsce u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie, w badaniu są chorzy z nawrotem lub częściowym brakiem odpowiedzi	[196]
SPRINT-1	PR4 + BOC24 + PR24 vs PR4 + BOC44 + PR44 vs BOC28 + PR28 vs BOC48 + PR48 vs BOC48 + PR48 (niska dawka RBV) vs PR48	Kwo 2010a	PR4 + BOC24 + PR24	PR4 + BOC44 + PR44	W badaniu są pacjenci nieleczeni, których maksymalny czas terapii BOC powinien wynosić 32 tyg.; zbyt niski odsetek chorych miał marskość wątroby by móc uznać, że cała grupa kwalifikowała się do 44-tygodniowej terapii BOC	[197]
				BOC28 + PR28 BOC48 + PR48 BOC48 + PR48 (niska dawka RBV)		
SPRINT-2	PR4 + BOC24 + PR24-48 vs PR4 + BOC44 + PR44 vs PR48	Poordad 2011 z suplementem	PR4 + BOC24 + PR24-48	PR4 + BOC44 + PR44	w badaniu są pacjenci nieleczeni, których maksymalny czas terapii BOC powinien wynosić 32 tyg.; zbyt niski odsetek chorych miał marskość wątroby by móc uznać, że cała grupa kwalifikowała się do 44-tygodniowej terapii BOC	[198]
		Poordad 2012				[199]
		Sulkowski 2013d z suplementem				[200]
		Manns 2012a z suplementem				[201]
Badania dla komparatorów (TVR)						
ADVANCE	TVR12 + PR24-48 vs TVR8 + PR24-48 vs PR48	Jacobson 2011 z suplementem	TVR12 + PR24-48	TVR8 + PR24-48 –	Zbyt krótki czas terapii TVR	[202]
		Vera-Llonch 2013 z suplementem				[203]
ATTAIN	TVR12 + PR48 vs SIM12 + PR44	Reddy 2015 z suplementem	TVR12 + PR48	x	x	[204]
Kumada 2012	TVR12 + PR24 vs PR48	Kumada 2012	TVR12 + PR24	x	x	[205]

Badanie	Porównanie	Publikacja	Schematy włączone do analizy [76]	Schematy niewłączone do analizy [76]	Uzasadnienie dla niewłączonych schematów [76]	Ref.
OPTIMIZE	TVR12 (BID) + PR24-48 vs TVR12 (TID) + PR24-48	Buti 2014	TVR12 (BID) + PR24-48 oraz TVR12 (TID) + PR24-48	x	x	[206]
		Derynck 2014				[207]
REALIZE	TVR12 + PR48 vs PR4 + T12 + PR48 vs PR48	Zeuzem 2011 z suplementem	TVR12 + PR48	PR4 + T12 + PR48	schemat z niestosowaną fazą lead-in	[208]
		De Meyer 2012				[209]
		Foster 2013 z suplementem				[210]
		Pol 2013 z suplementem				[211]

9.1.3. Schemat selekcji badań dla terapii PR

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu PR odnaleziono łącznie 4132 pozycje literaturowych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 155 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 14 badań RCT opisanych w 14 publikacjach (Rysunek 17, Tabela 42).

Rysunek 17.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla schematu PR)

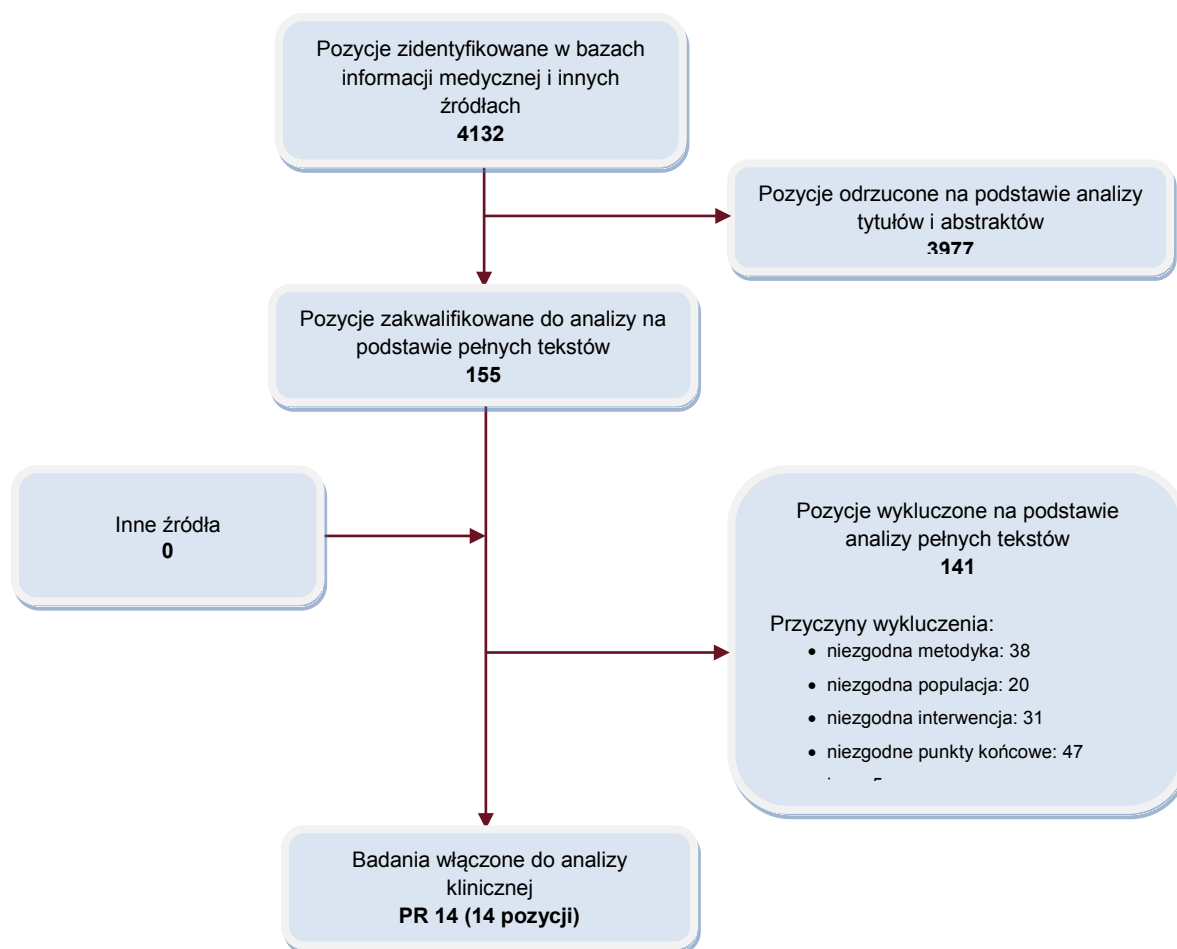


Tabela 42.
Badania włączone dla terapii PR

L.p.	Badanie	Publikacja	Ref.
1.	ADVANCE	Jacobson 2011 z suplementem	[202]
2.	COMMAND-1	Hezode 2014 z suplementem	[212]
3.	CONCERTO-1	Hayashi 2014a z suplementem	[213]
4.	DRAGON	Hayashi 2014b z suplementem	[214]
5.	Izumi 2014	Izumi 2014	[215]

L.p.	Badanie	Publikacja	Ref.
6.	Kumada 2012	Kumada 2012	[205]
7.	Neri 2006	Neri 2006	[216]
8.	PILLAR	Fried 2013 z suplementem	[217]
9.	QUEST-1	Jacobson 2014 z suplementem	[218]
10.	QUEST-2	Manns 2014d z suplementem	[219]
11.	SPRINT-1	Kwo 2010a	[197]
12.	SPRINT-2	Poordad 2011 z suplementem	[198]
13.	Suzuki 2014	Suzuki 2014b	[220]
14.	Tsubota 2005	Tsubota 2005	[221]

9.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

9.2.1.1. Terapia oparta na DCV

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu DCV + SOF w leczeniu pWZW C (Sulkowski 2014). Do analizy klinicznej włączono ponadto 6 badań, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu DCV + ASV w leczeniu pWZW C, w tym:

- 2 badania RCT (Lok 2012 i Lok 2014) przeprowadzone w ramach jednego wspólnego projektu badawczego (NCT01012895), aczkolwiek w każdej z publikacji zaprezentowano wyniki odnośnie odrębnej grupy chorych (w zależności od przyjmowanej dawki ASV),
- 2 badania mieszane RCT/nRCT (Chayama 2014 i HALLMARK-DUAL), przy czym oznaczenie RCT/nRCT jest spowodowane faktem, że:
 - w badaniu Chayama 2014 randomizacja objęła pacjentów nieleczonych, natomiast oceniano także odrębną, pojedynczą grupę pacjentów po niepowodzeniu terapii PR,
 - w ramach badania HALLMARK-DUAL randomizacja do grupy leczonej DCV + ASV oraz kontrolnej PLC obejmowała tylko jedną podgrupę chorych (uprzednio nieleczonych), a grupa kontrolna została zamknięta po 12 tyg. trwania terapii (pacjenci z grupy kontrolnej po 12 tyg. trwania terapii zostali włączeni do innego badania),
- 2 badania nRCT (Kumada 2014 i Suzuki 2013).

Poniżej przedstawiono opis każdego z badań uwzględniający jego strukturę oraz metodykę.

Sulkowski 2014

Badanie Sulkowski 2014 obejmowało grupy pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1, 2 lub 3 oraz pacjentów wcześniej leczonych schematem trójlekowym (BOC/TVR + PR). Ze względu na zakres niniejszej analizy (Rozdz. 8.2.1) w analizie skuteczności uwzględniono dane dla wcześniej nieleczonych pacjentów z HCV o genotypie 1b, natomiast w analizie bezpieczeństwa dane dla

chorych uprzednio nieleczonych z HCV GT1, GT2 oraz GT3, ponieważ nie wydzielono danych dla bezpieczeństwa tylko dla GT1b.

Badanie Sulkowski 2014 zostało zaprojektowane jako randomizowana, wielośrodkowa, otwarta próba kliniczna (IIA wg AOTMiT) w układzie grup równoległych. Pacjenci zakażenie HCV o genotypie 1 byli w sposób losowy przypisywani do następujących ramion:

- grupa A: zastosowano schemat leczenia SOF (pierwszy tydzień) w dziennej dawce 400 mg, a następnie przez kolejne 23 tygodnie DCV jeden raz dziennie 60 mg w skojarzeniu z SOF w dziennej dawce 400 mg (DCV23 + SOF24),
- grupa C: zastosowano DCV jeden raz dziennie 60 mg w skojarzeniu z SOF w dziennej dawce 400 mg przez 24 tyg. (DCV24 + SOF24),
- grupa E: zastosowano DCV jeden raz dziennie 60 mg w skojarzeniu z SOF w dziennej dawce 400 mg. oraz RBV w dawce 1000 lub 1200 mg przez 24 tyg (DCV24 + SOF24 + RBV24),
- grupa G: zastosowano DCV jeden raz dziennie 60 mg w skojarzeniu z SOF w dziennej dawce 400 mg przez 12 tyg. (DCV12 + SOF12),
- grupa H: zastosowano DCV jeden raz dziennie 60 mg w skojarzeniu z SOF w dziennej dawce 400 mg. oraz RBV w dawce 1000 lub 1200 mg przez 12 tyg (DCV12 + SOF12 + RBV12).

Metoda randomizacji w badaniu nie została szczegółowo opisana. W przypadku grup o planowanym okresie interwencji 23/24 tyg. (grupy A, C, E) przeprowadzono randomizację 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a lub 1b oraz liczbą pacjentów z genotypem 1b ograniczoną do 4. W grupie G i H pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a lub 1b oraz liczbą pacjentów z genotypem 1b ograniczoną do 8. Informacje dotyczące pacjentów utraconych z badania zostały opisane prawidłowo. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania Sulkowski 2014 była trwała odpowiedź wirusologiczna oceniana w 12. tyg. po zakończeniu terapii (SVR12). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o obecność działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz nieprawidłowości 3. i 4. stopnia w badaniach laboratoryjnych. Jakość metodologiczna badania została oceniona na 2/5 pkt w skali Jadad. Nie przyznano punktów za przedstawienie opisu metody randomizacji oraz za zaślepienie.

Chayama 2014

Badanie Chayama 2014 miało charakter otwarty i poza częścią randomizowaną, w której porównywano DCV + ASV ze schematem TVR + PR, uwzględniało również część nierandomizowaną (nRCT) o charakterze obserwacyjnym, którą stanowiła analiza wyników dla pacjentów z nawrotem choroby po terapii standardowej. W ramach badania Chayama 2014 wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych:
 - grupa badana: pacjenci zrandomizowani do grupy DCV24 + ASV24, w ramach której pacjenci przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 100 mg ASV dwa razy dziennie (BID, *twice daily*) przez 24 tygodnie,

- grupa kontrolna: pacjenci zrandomizowani do grupy TVR12 + PR24, w ramach której stosowano TVR w dawce 3 tabletki 250 mg trzy razy dziennie wraz z PR przez 12 tyg., a następnie tylko PR przez kolejne 12tyg.,
- pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych (nawrót choroby) z powodu HCV GT1b schematem PR:
 - dodatkowa grupa chorych nieobjęta randomizacją (nRCT), w ramach której pacjenci przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 100 mg ASV dwa razy dziennie (BID, *twice daily*) przez 24 tygodnie.

Część badania Chayama 2014 zostało zaprojektowane jako randomizowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna (IIA wg AOTMiT) w układzie grup równoległych, natomiast inna część badania była jednoramienną otwartą próbą kliniczną (IVC wg AOTMiT). Szczegóły procesu i ukrycie kodu randomizacji dla badania Chayama 2014 nie zostały podane, tak jak i metoda analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa, jednak należy mieć na uwadze fakt, że badanie Chayama 2014 zostało opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Odpowiednie części badania Chayama 2014 (nRCT/RCT) zostały ocenione na 1/5 pkt w skali Jadad (przyznano punkt tylko za randomizację) i 6/8 w skali NICE.

HALLMARK-DUAL

W ramach badania HALLMARK-DUAL wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych, w ramach której dokonano randomizacji do grupy badanej DCV24 + ASV24, w ramach której pacjenci przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 100 mg ASV dwa razy dziennie (BID, *twice daily*) przez 24 tygodnie oraz do grupy kontrolnej obejmującej chorych stosujących PLC, przy czym grupa kontrolna została zamknięta po 12 tyg. trwania terapii (pacjenci z grupy kontrolnej po 12 tyg. trwania terapii zostali włączeni do innego badania),
- pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieskutecznie leczonych (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) schematem PR, którzy przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 100 mg ASV BID przez 24 tygodnie
- pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania terapii PR, którzy przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 100 mg ASV BID przez 24 tygodnie.

Część badania HALLMARK-DUAL zostało zaprojektowane jako randomizowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna (IIA wg AOTMiT) w układzie grup równoległych, natomiast inna część badania była jednoramienną otwartą próbą kliniczną (IVC wg AOTMiT). W badaniu HALLMARK-DUAL randomizację przeprowadzono metodą IVRS. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Część

randomizowaną badania oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad (odjęto punkt za zaślepienie), natomiast część otwartą na 7/8 pkt. w skali NICE.

Kumada 2014

W ramach badania Kumada 2014 wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieskutecznie leczonych (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) schematem PR, którzy w badaniu przyjmowali tabletkę DCV 60 mg raz dziennie oraz kapsułkę ASV 100 mg dwa razy na dobę (BID) przez 24 tygodnie,
- pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania terapii PR, którzy w badaniu przyjmowali tabletkę DCV 60 mg raz dziennie oraz kapsułkę ASV 100 mg BID przez 24 tygodnie.

Badanie nRCT Kumada 2014 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowa, otwarta, dwuramienna próba kliniczna (typ IVC wg AOTMiT). Pierwszorzędowym punktem była SVR24, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Jakość metodologiczną badania Kumada 2014 oceniono odpowiednio na 6/8 pkt. w skali NICE.

Lok 2012

W ramach badania Lok 2012 wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio leczonych nieskutecznie (całkowity brak odpowiedzi) schematem PR, w ramach której pacjenci przyjmowali tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 600 mg ASV BID przez 24 tygodnie.

Badanie RCT Lok 2012 zostało zaprojektowane jako otwarta randomizowana próba kliniczna (typ IIA wg AOTMiT). Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na genotyp wirusa (1a/1b). Nie opisano jednak dokładnej metody randomizacji. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Jakość metodologiczną badania oceniono na 2/5 pkt. w skali Jadad.

Lok 2014

W ramach badania Lok 2014 wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio leczonych nieskutecznie (całkowity brak odpowiedzi) schematem PR, w ramach której pacjenci przyjmowali:
 - tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 200 mg ASV raz dziennie przez 24 tygodnie,
 - lub tabletkę 60 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 200 mg ASV BID przez 24 tygodnie.

Badanie RCT Lok 2014 zostało zaprojektowane jako otwarta randomizowana próba kliniczna (typ IIA wg AOTMiT). Randomizację przeprowadzono metodą IVRS. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Jakość metodologiczną badania oceniono na 3/5 pkt. w skali Jadad.

Suzuki 2013

W ramach badania Suzuki 2013 wyodrębniono następujące grupy:

- pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieskutecznie (całkowity brak odpowiedzi) leczonych schematem PR, w ramach której pacjenci przyjmowali 2 tabletki 30 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 200 mg ASV BID³ przez 24 tygodnie,
- pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania terapii PR, którzy przyjmowali 2 tabletki 30 mg DCV raz dziennie oraz kapsułkę 200 mg ASV BID³ przez 24 tygodnie.

Badanie nRCT Suzuki 2013 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowa, otwarta, dwuramienna próba kliniczna (typ IVC wg AOTMiT). Pierwszorzędowym punktem była SVR12, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, przerwanie terapii, utratę pacjentów z badania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Jakość metodologiczną badania Suzuki 2013 oceniono odpowiednio na 5/8 pkt. w skali NICE.

W dalszych akapitach dokonano charakterystyki docelowych populacji ujętych w powyżej scharakteryzowanych badaniach.

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (Sulkowski 2014, Chayama 2014, HALLMARK-DUAL)

Populację docelową badania Sulkowski 2014 stanowili uprzednio nieleczeni pacjenci z pWZW C zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 w wieku 18–70 lat bez marskości wątroby oraz bez koinfekcji (HBV, HIV). Liczebność grup wynosiła od 14 pacjentów (grupy stosujące terapię przez 24 tyg.) do 41 pacjentów (grupy stosujące terapię przez 12 tyg.). Średni wiek pacjentów wahał się w granicach 50,9–53,1 roku. Genotyp 1b w grupach A, C, E, G i H posiadało odpowiednio 27%, 29%, 27%, 17% i 20% pacjentów. Zgodnie ze skalą METAVIR stopniem włóknienia F0 lub F1 charakteryzowało się 27%, 43%, 40%, 37% i 32% chorych, stopniem F2 lub F3 odpowiednio 53%, 50%, 40%, 46% oraz 54% pacjentów, a stopniem F4 20%, 7%, 13%, 15% i 12% pacjentów z grup A, C, E, G i H. W przypadku stwierdzenia u pacjentów stopnia F4 wymagana była biopsja wątroby wykluczająca jej marskość.

W badaniu Chayama 2014 i HALLMARK–DUAL uwzględniono populację uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1b. W obu badaniach koinfekcja HIV lub HBV była czynnikiem wykluczającym, natomiast obecność marskości wątroby była dopuszczalna jedynie w badaniu HALLMARK–DUAL. Liczba pacjentów włączonych do badania Chayama wynosiła

³ Część chorych stosowała początkowo dawkę ASV 600 mg (3 tabletki 200 mg) BID, potem dawka została zmniejszona do wyżej opisanej.

119 w ramieniu DCV + ASV i 111 w ramieniu kontrolnym, natomiast w badaniu HALLMARK-DUAL analizowano 205 chorych wcześniej nieleczonych z powodu HCV. Mediany wieku pacjentów były podobne w obu badaniach (56 lat w Chayama 2014 oraz 55 lat w HALLMARK-DUAL). W badaniu Chayama 2014 odpowiednio 40%, 21%, 14%, 13% i 5% miało stopnie włóknienia F0, F1, F2, F3 i F4 (przy czym pacjenci nie mogli mieć marskości wątroby). W grupie kontrolnej stosującej TVR + PR24 takich pacjentów było odpowiednio 9%, 18%, 16%, 20% i 12%. W badaniu HALLMARK-DUAL nie podano informacji na temat stopnia włóknienia wątroby u pacjentów.

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów uprzednio leczonych (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Lok 2012, Lok 2014, Kumada 2014, Suzuki 2013)

Uprzednio nieskutecznie leczeni terapią PR dorośli pacjenci stanowili populację badań Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Lok 2012, Lok 2014, Kumada 2014 oraz Suzuki 2013. We wszystkich badaniach, poza badaniem Lok 2012, pacjenci stosujący DCV + ASV zakażeni byli wirusem HCV o genotypie 1b⁴. Natomiast w badaniu Lok 2012 82% było zakażonych HCV GT1a, a 18% GT1b. Liczebność grup leczonych schematem DCV + ASV wynosiła od 11 pacjentów w badaniu Lok 2012 do 205 w badaniu HALLMARK-DUAL. Mediana wieku wahała się od 54 lat w badaniu Lok 2012 do 65 lat w badaniu HALLMARK-DUAL.

Marskość wątroby stanowiła kryterium wykluczenia w badaniach Suzuki 2013, Lok 2012 i Lok 2014. Wśród pacjentów włączonych do badań HALLMARK-DUAL i Kumada 2014 odpowiednio 31% i 13% cierpiało na marskość wątroby. W badaniu Chayama 2014 jedna osoba (5%) miała stopień włóknienia F4, jednak nie sprecyzowano czy pacjent miał marskość wątroby. Dane na temat odsetka pacjentów z danym stopniem włóknienia wątroby przedstawiono w badaniu Chayama 2014 oraz Lok 2014. W badaniu Chayama 2014 odpowiednio 40%, 21%, 14%, 13% i 5% chorych stosujących DCV + ASV miało stopnie włóknienia F0, F1, F2, F3 i F4, natomiast w badaniu Lok 2014 odsetki te wynosiły 15% (F0-F1), 60% (F2-F3), 15% (>F3) odpowiednio dla pacjentów stosujących ASV w dawce 200mg raz dziennie oraz 17% (F0-F1), 61% (F2-F3), 17% (>F3) ASV odpowiednio w grupie leczonej ASV w dawce 200 mg dwa razy dziennie.

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów z nietolerancją/przeciwwskazaniami wobec leczenia PR (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014, Suzuki 2013)

W badaniach HALLMARK-DUAL, Kumada 2014 oraz Suzuki 2013 przedstawiono wyniki dotyczące stosowania schematu DCV + ASV w populacji dorosłych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii PR. Liczebność pacjentów włączonych do badań HALLMARK-DUAL, Kumada 2014 oraz Suzuki 2013 wynosiła odpowiednio 235, 135 i 22 pacjentów. Mediana wieku chorych wyniosła odpowiednio 60 lat, 64 lata, oraz 58 lat. Proporcja chorych z nietolerancją / przeciwwskazaniami do stosowania PR wynosiła odpowiednio 26%/74% w badaniu Kumada 2014 oraz 18%/82% w badaniu Suzuki 2013, natomiast dane z badania HALLMARK-DUAL

⁴ W badaniu Kumada 2014 dwóch pacjentów miało GT1a, co stanowiło 1,6% całej populacji. Zdecydowano o traktowaniu całej populacji z badania jak pacjentów z GT1b.

wskazują na 170 pacjentów z nietolerancją, 143 z przeciwwskazaniami oraz 80 pacjentów z zarówno nietolerancją, jak i przeciwwskazaniami do terapii PR. W populacji badania HALLMARK-DUAL posiadającej przeciwwskazania lub nietolerancję do stosowania INF 47% pacjentów cierpiało na marskość wątroby. W przypadku badania Kumada 2014 odsetek ten był znacznie niższy (8%), podczas gdy w badaniu Suzuki 2013 nie podano informacji na temat marskości wątroby, a także nie uwzględniono tego czynnika w kryteriach włączenia/wykluczenia z badania. W badaniach nie przedstawiono pozostałych danych na temat rozkładu populacji odnośnie stopnia włóknienia wątroby.

We wszystkich badaniach DCV podawano raz dziennie, doustnie, w dawce 60 mg. ASV podawano doustnie dwa razy dziennie po 100 mg (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014) lub dwa razy dziennie po 200 mg (Suzuki 2013). W każdym z badań okres interwencji trwał 24 tyg.

Ocena stopnia włóknienia wątroby

W zidentyfikowanych badaniach dla DCV stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym stosowano różne metody oceny stopnia włóknienia wątroby oraz występowania jej marskości. Metody te przedstawiono poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Metody oceny stopnia włóknienia oraz występowania marskości wątroby w badaniach dla terapii opartej na DCV

Badanie	Metoda oceny stopnia włóknienia wątroby	Metoda oceny występowania marskości wątroby
DCV + SOF		
Sulkowski 2014	Wynik w skali METAVIR (F0-F4, wyższy wynik wskazuje na większe włóknienie wątroby), który uzyskano na podstawie wyniku FibroTestu i sklasyfikowano zgodnie z informacjami ze strony producenta FibroTestu (www.biopredictive.com)	Pacjenci nie mogli mieć marskości wątroby co potwierdzono biopsją wątroby przeprowadzoną do 24 mies. przed badaniem lub oceną nieinwazyjną przeprowadzoną za pomocą testu wykrywającego markery włóknienia (wynik FibroTest $\leq 0,72$ w skali 0–1, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe włóknienie, oraz wskaźnik $APRI^a \leq 2$, gdzie większy wynik wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo obecności znacznego włóknienia w momencie kwalifikacji do badania; pacjenci z F4 musieli mieć potwierdzony brak marskości wątroby poprzez wykonanie biopsji.
DCV + ASV		
Chayama 2014	Ocena przeprowadzona na podstawie wyników FibroTest, podana w 5-cio stopniowej skali F0-F4	Do części randomizowanej badania włączano chorych bez marskości wątroby, brak danych nt metod oceny marskości wątroby
HALLMARK-DUAL	bd	Do badania dopuszczano chorych z marskością wątroby. Jeżeli chory nie miał udokumentowanej historii marskości wątroby, wynik biopsji przeprowadzonej w okresie do 3 lat przed rozpoczęciem badania był wymagany do potwierdzenia braku marskości. Jeżeli chory miał marskość wątroby, wymagano biopsji wątroby (bez ograniczeń czasowych). W krajach, w których nie wymagano przeprowadzenia biopsji wątroby i gdzie dopuszczano stosowanie FibroScan ultrasound, można było oprzeć się o ten test nieinwazyjny przeprowadzony do roku przed kwalifikacją do badania. Jeżeli test był przeprowadzony dawniej niż 1 rok, to konieczne było przeprowadzenie nowego testu przed rozpoczęciem terapii. Wynik F4, $\geq 14,6$ kPa był uznawany za marskość wątroby, wynik $\geq 9,6$ do $< 14,6$ kPa (F3). Jeżeli u chorego przeprowadzono biopsję i FibroScan, to jako podstawowy i ważniejszy traktowano wynik biopsji wątroby.

Badanie	Metoda oceny stopnia włóknienia wątroby	Metoda oceny występowania marskości wątroby
Kumada 2014	bd	Biopsja wątroby, peritoneoskopia lub obie metody
Lok 2012	bd	Pacjenci nie mogli mieć marskości wątroby co potwierdzono biopsją wątroby lub oceną nieinwazyjną przeprowadzoną za pomocą testu wykrywającego markery włóknienia (wynik FibroTest $\leq 0,72$ w skali 0–1, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe włóknienie, oraz wskaźnik APRI ^a ≤ 2 , gdzie większy wynik wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo obecności znacznego włóknienia w momencie kwalifikacji do badania)
Lok 2014	Ocena przeprowadzona za pomocą skali METAVIR opartej na wynikach FibroTest (BioPredictive).	Pacjenci nie mogli mieć marskości wątroby co potwierdzono biopsją wątroby przeprowadzoną do 24 mies. przed badaniem lub oceną nieinwazyjną przeprowadzoną za pomocą testu wykrywającego markery włóknienia (wynik FibroTest $\leq 0,72$ w skali 0–1, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe włóknienie, oraz wskaźnik APRI ^a ≤ 2 , gdzie większy wynik wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo obecności znacznego włóknienia w momencie kwalifikacji do badania)
Pacjenci z wynikiem $>F3$ w skali METAVIR musieli mieć wynik FibroTest $\leq 0,72$ podczas ponownie przeprowadzonego testu lub wynik biopsji wątroby wskazujący na brak marskości wątroby.		
Suzuki 2013	bd	Biopsja wątroby lub laparoscopia

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

9.2.1.2. Terapia oparta o TVR/BOC

TVR+PR

Do analizy klinicznej włączono 5 RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu TVR + PR, w tym trzy dotyczące pacjentów uprzednio nieleczonych oraz dwa odnoszące się do populacji po nieskuteczności wcześniejszej terapii PR.

Pacjenci uprzednio nieleczeni (ADVANCE, Kumada 2012, OPTIMIZE)

Zidentyfikowano trzy badania RCT (typ IIA według AOTMiT), w których oceniano interwencję TVR + PR u pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu HCV GT1:

- ADVANCE,
- Kumada 2012,
- OPTIMIZE.

Randomizację z zastosowaniem metody IVRS, z ukryciem kodu alokacji, przeprowadzono w badaniu OPTIMIZE. Dla pozostałych prób klinicznych nie podano opisu metody randomizacji, lecz opisano przyjęte zasady stratyfikacji: pod względem wieku i płci pacjentów (Kumada 2012); ze względu na podtyp wirusa HCV (GT1a, GT1b, nieznany) oraz wartość początkową/bazową HCV RNA $< 800\ 000$ IU/ml or $\geq 800\ 000$ IU/ml (ADVANCE). Badania Kumada 2012 i OPTIMIZE miały przebieg otwarty, natomiast badanie ADVANCE zostało zaprojektowane jako podwójnie zaślepienie, jednakże nie podano opisu metody zaślepienia. Ocena badań w skali JADAD wynosiła 3/5 dla badania OPTIMIZE (ze względu na brak zaślepienia) oraz 2/5 dla ADVANCE ze względu na brak opisu zastosowanych metody randomizacji, zaślepienia oraz utraty pacjentów z badania. Badanie Kumada 2012 oceniono

najniżej (1/5 w skali Jadad), ze względu na brak zaślepienia, brak opisu zastosowanej metody randomizacji oraz niepełne informacje o utracie z badania. Łącznie w badaniach wzięło udział 1229 pacjentów z HCV GT1b, spośród których średnio 61%⁵ miało HCV o genotypie 1b. Do badań nie włączano chorych z koinfekcjami (HIV, HBV), HCC lub jakąkolwiek niewyrównaną, klinicznie istotną chorobą wątroby. Mediana wieku pacjentów była podobna w badaniach ADVANCE (49 lat) i Kumada 2012 (53 lata), natomiast średni wiek pacjentów ocenianych w badaniu OPTIMIZE wynosił 48 lat. Marskość wątroby występowała u 6% chorych z badania ADVANCE oraz 14% osób z badania OPTIMIZE, natomiast w badaniu Kumada 2012 nie podano tego rodzaju informacji. W ramach badań stosowano TVR przez 12tyg. 3 x dziennie w dawce 750 mg (łącznie 2250 mg/dzień), jedynie w ramach badania OPTIMIZE dopuszczano także stosowanie schematu TVR 1125 mg BID. W badaniach ADVANCE i OPTIMIZE pacjenci stosowali PEG IFN α -2a przez 24/48 tygodni w zależności od wykrywalności HCV RNA u chorego podczas trwania terapii, a w badaniu Kumada 2012 PEG IFN α -2b przez 24 tygodnie. Wszyscy chorzy stosowali RBV w dawce 1000–1200 mg (ADVANCE i OPTIMIZE) lub 600–1000 mg (Kumada 2012) w zależności od masy ciała pacjenta, przez 24/48 tygodni w zależności od wykrywalności HCV RNA u chorego podczas trwania terapii. Skuteczność odpowiedzi na leczenie oceniano parametrem SVR. W przypadku oceny bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane (AE), ciężkie działania niepożądane (SAE) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Pacjenci uprzednio leczeni PR (ATTAIN, REALIZE)

W dwóch RCT (typ IIA według AOTMiT) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu TVR+PR u pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie schematem PR z powodu HCV GT1:

- ATTAIN,
- REALIZE.

W badaniach zastosowano randomizację z centralnym systemem wg predefiniowanej listy, z wykorzystaniem metody permutowanych bloków (REALIZE) lub z zastosowaniem metody IVRS (ATTAIN). W obu badaniach zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny oraz sponsor badania. Jakość metodologiczną badania ATTAIN oceniono na 5/5, natomiast badania REALIZE na 4/5 punktów w skali Jadad ze względu na brak informacji odnośnie utraty pacjentów. Populację docelową stanowili pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PR. Niewyrównana choroba wątroby, HCC lub inne klinicznie istotne schorzenia należały do czynników wykluczających udział w badaniu. Ogółem do badań włączono 650 pacjentów z HCV GT1b, spośród których średnio 51% miało HCV o genotypie 1b. Marskość wątroby występowała u średnio 24% pacjentów. Średnia wieku w badaniach ATTAIN i REALIZE była podobna i wynosiła odpowiednio 52 i 51 lat. W ramach badań stosowano TVR przez 12tyg. 3 x dziennie w dawce 750 mg (łącznie 2250 mg/dzień). Wszyscy pacjenci stosowali PEG IFN α -2a przez 48 tygodni oraz RBV w dawce 1000–1200 mg w zależności od masy ciała pacjenta, przez 48 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było SVR12 (ATTAIN) oraz SVR24 (REALIZE).

⁵ W badaniu Kumada 2012 dwóch chorych (1,6%) miało HCV GT1b, w związku z czym uznano, że przewaga GT1b (98,4%) jest znaczna i całą populację potraktowano jak chorych z HCV GT1b.

W obydwu badaniach analiza bezpieczeństwa obejmowała AE, SAE oraz wyniki badań laboratoryjnych.

BOC+PR

Do analizy klinicznej włączono 3 RCT (SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2) oceniające BOC w skojarzeniu z PR, w tym dwa dotyczące chorych nieleczonych oraz jedno dotyczącej pacjentów po wcześniejszej nieskutecznej terapii (RESPOND-2).

Pacjenci uprzednio nieleczeni (SPRINT-1, SPRINT-2)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu BOC + PR u pacjentów dotychczas nieleczonych z powodu HCV GT1:

- SPRINT-1,
- SPRINT-2.

W obu badaniach jako randomizacji przeprowadzono przy użyciu metody IVRS zapewniającej ukrycie kodu alokacji. Zastosowano stratyfikację względem rasy i stopnia marskości wątroby w badaniu SPRINT-1 oraz podtypu genetycznego HCV (GT1a, GT1b, nieznanym) i poziomu HCV RNA ($\leq 800\ 000$ IU/ml, $> 800\ 000$ IU/ml) w badaniu SPRINT-2. Badanie SPRINT-2 było podwójnie zaślepienie, a opis metody zaślepienia uznano za prawidłowy. W związku brakiem wystarczających danych do określenia poziomu i przyczyn utraty pacjentów z obydwu badań, ocena w skali Jadad wynosiła 4/5 dla próby SPRINT-2 oraz 2/5 dla SPRINT-1. Grupę docelową stanowili dorośli (≥ 18 lat) z udokumentowaną i potwierdzoną za pomocą biopsji przewlekłą infekcją HCV bez wcześniejszej historii leczenia. Niewyrównana marskość wątroby, koinfekcja HIV, HBV, czy nowotwór stanowiły najważniejsze kryteria wykluczenia z badań. Ogółem do badań włączono 471 pacjentów z HCV GT1b, spośród których średnio 35% miało HCV o genotypie 1b. Marskość wątroby występowała u średnio 8% pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił odpowiednio 47,4 oraz 50 lat. BOC stosowano trzy razy dziennie po 800 mg, codziennie, przez 24 tyg., PEG IFN α -2b stosowano przez 48 tyg. (uwzględniając początkową 4-tygodniową fazę lead-in), a RBV stosowano w dawce 600–1400 mg zależnej od masy ciała pacjenta, codziennie, przez 48 tyg. Skuteczność odpowiedzi na leczenie oceniano parametrem SVR. W przypadku oceny bezpieczeństwa uwzględniano działania niepożądane (AE).

Pacjenci uprzednio leczeni (RESPOND-2)

Zidentyfikowano jedno podwójnie (RESPOND-2) zaślepienie badanie RCT oceniające schemat BOC + PR względem terapii dwulekowej (PR) u pacjentów po nieskutecznej terapii schematem PR z HCV GT1.

Randomizacja pacjentów została przeprowadzona z zastosowaniem metody IVRS ze stratyfikacją pod względem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (brak odpowiedzi/nawrót) i podtyp genetyczny wirusa HCV (GT1a/GT1b) określony drogą sekwencjonowania. Sposób zaślepienia interwencji uznano za prawidłowy. Wiarygodność badania oceniono na 4/5 w skali Jadad, ze względu na brak

szczegółowych informacji o utracie pacjentów z badania. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z udokumentowanym przewlekłym HCV. Głównymi przyczynami wykluczenia pacjentów z badania były koinfekcje HIV, HBV, konieczność przerwania wcześniejszej terapii PEG INF + RBV z powodu wystąpienia AE, wyniki badań laboratoryjnych i wywiadu lekarskiego. Do badania włączono 162 pacjentów z HCV GT1b, spośród których 41% miało HCV o genotypie 1b. Marskość wątroby występowała u 10% pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 52,9 lat. BOC stosowano trzy razy dziennie po 800 mg, codziennie, przez 24 tyg., PEG IFN α -2b stosowano przez 48 tyg. (uwzględniając początkową 4-tygodniową fazę lead-in), a RBV stosowano w dawce 600–1400 mg zależnej od masy ciała pacjenta, codziennie, przez 48 tyg. Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności był parametr SVR24, a w dalszej kolejności oceniano EVR, SVR12, SVR72. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano AE.

9.2.1.3. Terapia PR

Pacjenci uprzednio nieleczeni

Do analizy klinicznej włączono 14 badań RCT (14 publikacji), w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu PR u chorych z HCV GT1 (ADVANCE, COMMAND-1, CONCERTO-1, DRAGON, Izumi 2014, Kumada 2012, Neri 2006, PILLAR, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1, SPRINT-2, Suzuki 2014, Tsubota 2005).

Wszystkie włączone do analizy badania były zaprojektowane jako randomizowane próby kliniczne (IIA wg AOTMiT). Spośród nich w dziewięciu zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji, cztery badania (DRAGON, Kumada 2012, Neri 2006 oraz SPRINT-1) przeprowadzono jako próby otwarte, natomiast w badaniu Tsubota 2005 nie podano informacji o zaślepieniu interwencji. Jakość metodologiczna włączonych badań wahała się od średniej (3/5 pkt) do bardzo dobrej (5/5 pkt). Wyjątek stanowiły badania Kumada 2012 oraz Tsubota 2005, których jakość metodologiczną oceniono na 1 pkt w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody zaślepienia lub brak prawidłowego opisu utraty pacjentów z badania. Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1. Liczebność osób włączonych do PR wynosiła od 8 (Suzuki 2014) do 365 (ADVANCE) chorych, łącznie do badań włączono 1617 chorych z HCV GT1, spośród których średnio 71% miało HCV o genotypie 1b. Marskość wątroby występowała u średnio 7% chorych. Mediana wieku pacjentów wahała się w przedziale od 45 do 55 lat. W przypadku trzech badań (SPRINT-1, SPRINT-2 oraz Neri 2006) podano średnią wieku pacjentów, która mieściła się w przedziale od 48 do 50 lat.. Do ponad połowy badań nie włączano pacjentów z marskością wątroby. Koinfekcje (HIV, HBV) i HCC uznano również za czynnik wykluczający z udziału w badaniach. We wszystkich badaniach okres leczenia wynosił 48 tygodni, podczas którego stosowano PegIFNaw skojarzeniu z RBV, przy czym w 7 badaniach u wszystkich chorych podawano PegIFN α -2a, w 5 pracach PegIFN α -2b, natomiast w dwóch pozostałych stosowano PegIFN α -2a lub PegIFN α -2b. Pierwszorzędowym punktem

końcowym w większości badań było uzyskanie SVR24. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano AE, SAE oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

9.2.1.4. Podsumowanie

Do analizy klinicznej włączono 25 badań klinicznych, przy czym badania mogły być włączone do także więcej niż jednego porównania, dlatego ich łączna liczba przedstawiana w poszczególnych porównaniach jest wyższa niż łączna liczba badań włączonych do analizy. Wszystkie badanie szczegółowo opisano w Aneksie (Rozdz. 21.3)

7 badań obejmowało ocenę leczenia z zastosowaniem DCV skojarzonego z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym, spośród których jedno obejmowało DCV w skojarzeniu z SOF w populacji pacjentów nieleczonych, a pozostałe 6 DCV w skojarzeniu z ASV (Tabela 44) dla różnych populacji pacjentów.

Tabela 44.
Badania włączone do analizy klinicznej dla DCV skojarzonego z doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV

Badanie	Typ badania	Uwzględniona populacja		
		Wcześniej nieleczona	p-wsk. lub nietolerancja PR	Uprzednio leczona
Schemat leczenia DCV + SOF				
Sulkowski 2014	RCT	✓	x	x
Schemat leczenia DCV + ASV				
Chayama 2014	RCT/nRCT	✓	x	✓
HALLMARK-DUAL	RCT/nRCT	✓	✓	✓
Kumada 2014	nRCT	x	✓	✓
Lok 2012 ^a	RCT	x	x	✓
Lok 2014 ^a	RCT	x	x	✓
Suzuki 2013	nRCT	x	✓	✓

a) Badania opisane w Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano różne grupy z badania.

W populacji przewlekle zakażonych HCV 5 badań obejmowało ocenę schematu TVR + PR (Tabela 45), a 3 badania oceniały schemat BOC + PR (Tabela 46). W ramach 14 badań analizowano schemat PR stosowany u chorych nieleczonych z powodu HCV.

Tabela 45.
Badania włączone do analizy klinicznej dla schematu TVR + PR

Badanie	Typ badania	Uwzględniona populacja		
		Wcześniej nieleczona	p-wsk. lub nietolerancja PR	Uprzednio leczona
ADVANCE	RCT	✓	ND	x
ATTAIN	RCT	x	ND	✓
Kumada 2012	RCT	✓	ND	x

Badanie	Typ badania	Uwzględniona populacja		
		Wcześniej nieleczona	p-wsk. lub nietolerancja PR	Uprzednio leczona
OPTIMIZE	RCT	✓	ND	×
REALIZE	RCT	×	ND	✓

a) Badania opisane w Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano różne grupy z badania.

Tabela 46.
Badania włączone do analizy klinicznej dla schematu BOC + PR

Badanie	Typ badania	Uwzględniona populacja		
		Wcześniej nieleczona	p-wsk. lub nietolerancja PR	Uprzednio leczona
RESPOND-2	RCT	×	ND	✓
SPRINT-1	RCT	✓	ND	×
SPRINT-2	RCT	✓	ND	×

a) Badania opisane w Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano różne grupy z badania.

Odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio schemat DCV + ASV vs TVR + PR (Chayama 2014) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu HCV.

Dla pozostałych populacji oraz komparatorów odnaleziono badania uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego metodą statystyczną.

Badanie Chayama 2014 wstępnie umożliwiło rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą statystyczną DCV + ASV vs PR przez wspólną grupę referencyjną TVR + PR. Jednakże badanie Chayama 2014 jest opublikowane jedynie w postaci dwóch doniesień konferencyjnych, co uznano za kryterium wykluczające możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.

Zdecydowano zatem o przeprowadzeniu porównania jakościowego pośredniego polegającego na tabelarycznym zestawieniu wyników.

10. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Szczegółowe wyniki każdego z włączonych do analizy badań przedstawiono w Aneksie, poniżej zaprezentowano wyniki końcowe obejmujące kumulację dostępnych wyników lub pojedyncze badania w zależności od dostępności danych.

W niniejszym rozdziale analizowano SVR24. W przypadku braku SVR24 do analizy włączano SVR12.

10.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni

Łącznie odnaleziono 3 badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych:

- 1 badanie dla schematu DCV + SOF (Sulkowski 2014),
- 2 badania dla schematu DCV + ASV (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL).

W ramach badania Chayama 2014 przeprowadzono bezpośrednie porównanie schematów DCV + ASV z TVR + PR.

Do porównania pośredniego włączono także:

- 2 RCT oceniające skuteczność schematu BOC + PR (SPRINT-1, SPRINT-2),
- 3 RCT oceniające terapię TVR + PR (ADVANCE, OPTIMIZE, Kumada 2012),
- 14 RCT dla schematu PR (PILLAR, CONCERTO-1, DRAGON, Izumi 2014, Suzuki 2014, ADVANCE, SPRINT-1, SPRINT-2, Kumada 2012, QUEST-1, QUEST-2, COMMAND-1, Neri 2006, Tsubota 2005).

10.1.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej

Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, że daklataswiru skojarzony z innym lekiem przeciwwirusowym pozwalał uzyskać SVR u 90% pacjentów. Na otrzymany wynik nie miał wpływu ani czas trwania terapii (12 tyg. lub 24 tyg.), ani dodanie RBV. Przełom wirusologiczny wystąpił u 4% pacjentów, a nawrót choroby u 5% pacjentów (Tabela 47).

Raportowana w badaniu Sulkowski 2014 skuteczność 12-tygodniowej terapii DCV + SOF+/-RBV w odniesieniu do SVR24 wynosiła 87%, natomiast po 24-tygodniowej terapii DCV + SOF+/-RBV trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskali wszyscy pacjenci (100%). U żadnego z pacjentów nie odnotowano przełomu wirusologicznego ani nawrotu choroby (Tabela 47).

U pacjentów leczonych 24-tygodniowym schematem DCV + ASV w ramach badań Chayama 2014 i HALLMARK-DUAL trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 89% chorych, a przełom wirusologiczny oraz nawrót choroby wystąpiły u odpowiednio u 4% i 5% pacjentów (Tabela 47).

Tabela 47.

Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Schemat leczenia [tyg]	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
		SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV				
DCV24^a + SOF24, DCV24 + ASV24*	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Sulkowski 2014	296/330 (90%)***	13/330 (4%)	15/312 (5%)
DCV24^a + SOF24 +/- RBV24, DCV24 + ASV24*	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Sulkowski 2014	300/334 (90%)***	13/334 (4%)	15/316 (5%)
DCV12 + SOF12 +/- RBV12, DCV24^a + SOF24 +/- RBV24, DCV24 + ASV24*	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Sulkowski 2014	313/349 (90%)***	13/349 (4%)	15/331 (5%)
DCV + SOF^b				
DCV12 + SOF12	Sulkowski 2014	6/7 (86%)	0/7 (0%)	0/7 (%)
DCV24^a + SOF24	Sulkowski 2014	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV + SOF + RBV^b				
DCV12 + SOF12 + RBV12	Sulkowski 2014	7/8 (88%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV24 + SOF24 + RBV24	Sulkowski 2014	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
DCV + SOF +/- RBV^b				
DCV12 + SOF12 +/- RBV12	Sulkowski 2014	13/15 (87%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
DCV24^a + SOF24 +/- RBV24	Sulkowski 2014	12/12 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DCV + ASV				
DCV24 + ASV24*	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL	288/322 (89%)**	13/322 (4%)	15/304 (5%)

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4); ** SVR12; *** Wynik skumulowany zawierający SVR24 oraz SVR12 (gdy SVR24 nie był dostępny)

a) Dodatkowo włączono grupę DCV23 + SOF24.

b) Obliczenia własne na podstawie danych z suplementu do badania Sulkowski 2014. Dane, o które oparto obliczenia własne przedstawiono w Aneksie (Tabela 76).

10.1.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

Skumulowane dane z wszystkich ww. badań wskazują na 90% skuteczność DCV skojarzonego z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym u pacjentów bez marskości wątroby (Tabela 48). Z kolei w podgrupie chorych z marskością (HALLMARK-DUAL) skuteczność schematu DCV24 + ASV24 oszacowano na 91% (Tabela 48). W ramach badania Chayama 2014 dokonano oceny odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do SVR dla subpopulacji z różnym stopniem włóknienia wątroby, która dla chorych ze stopniem F2 wynosiła 94%, dla pacjentów ze stopniem F3 wynosiła 87%, dla chorych ze stopniem F4 wynosiła 100%. Łącznie w populacji ze stopniem F2–F4 włóknienia oszacowana skuteczność w odniesieniu do SVR12 wynosiła 92% (Tabela 48).

Tabela 48.

Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

Schemat leczenia [tyg]	Marskość wątroby (%)	Stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
				SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV						
DCV24 ^a + SOF24, DCV24 + ASV24*	0%	Fibrotest ^c F0: 40%, F1: 21%, F2: 14%, F3: 13%, F4: 5%	Chayama 2014	296/330 (90%)***	4/127 (3%)	10/123 (8%)
		Brak danych odnośnie do stopnia włóknienia wątroby	HALLMARK-DUAL			
		METAVIR ^b F0–F1: 35%, F2–F3: 49%, F4: 13%	Sulkowski 2014			
DCV24 ^a + SOF24 +/- RBV24, DCV24 + ASV24*	0%	Fibrotest ^c F0: 40%, F1: 21%, F2: 14%, F3: 13%, F4: 5%	Chayama 2014	300/334 (90%)***	4/131 (3%)	10/127 (8%)
		Brak danych odnośnie do stopnia włóknienia wątroby	HALLMARK-DUAL			
		METAVIR ^b F0–F1: 35%, F2–F3: 49%, F4: 13%	Sulkowski 2014			
DCV12 + SOF12 +/- RBV12, DCV24 ^a + SOF24 +/- RBV24, DCV24 + ASV24*	0%	Fibrotest ^c F0: 40%, F1: 21%, F2: 14%, F3: 13%, F4: 5%	Chayama 2014	313/349 (90%)***	4/146 (3%)	10/142 (7%)
		Brak danych odnośnie do stopnia włóknienia wątroby	HALLMARK-DUAL			
		METAVIR ^b F0–F1: 35%, F2–F3: 49%, F4: 13%	Sulkowski 2014			
DCV + SOF						
DCV12 + SOF12	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 37%, F2–F3: 46%, F4: 15%	Sulkowski 2014	6/7 (86%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
DCV24 ^a + SOF24	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 35%, F2–F3: 52%, F4: 14%	Sulkowski 2014	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV + SOF + RBV						
DCV12 + SOF12 + RBV12	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 32%, F2–F3: 54%, F4: 12%	Sulkowski 2014	7/8 (88%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV24 + SOF24 + RBV24	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 40%, F2–F3: 40%, F4: 13%	Sulkowski 2014	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
DCV + SOF +/- RBV						
DCV12 + SOF12 +/- RBV12	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 34%, F2–F3: 50%, F4: 13%	Sulkowski 2014	13/15 (87%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
DCV24 ^a + SOF24 +/- RBV24	0%	MW: 0% / METAVIR ^b : F0–F1: 36%, F2–F3: 48%, F4: 14%	Sulkowski 2014	12/12 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)

Schemat leczenia [tyg]	Marskość wątroby (%)	Stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
				SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + ASV						
	100% chorych z marskością wątroby	Brak danych odnośnie do stopnia włóknienia wątroby	HALLMARK-DUAL	29/32 (91%)**	bd	bd
DCV24 + ASV24*	0%	Fibrotest ^c F0: 40%, F1: 21%, F2: 14%, F3: 13%, F4: 5%	Chayama 2014	259/290 (89%)**	4/119 (3%)	10/115 (9%)
		Brak danych odnośnie do stopnia włóknienia wątroby	HALLMARK-DUAL			
	0%	Fibrotest ^c F0: 100%	Chayama 2014	40/47 (85%)**	bd	bd
	0%	Fibrotest ^c F1: 100%	Chayama 2014	22/25 (88%)**	bd	bd
	0%	Fibrotest ^c F2: 100%	Chayama 2014	16/17 (94%)**	bd	bd
	0%	Fibrotest ^c F3: 100%	Chayama 2014	13/15 (87%)**	bd	bd
	0%	Fibrotest ^c F4: 100% ^d	Chayama 2014	6/6 (100%)**	bd	bd
	0%	Fibrotest ^c F2–F4: 100%	Chayama 2014	35/38 (92%)**	bd	bd

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4); ** SVR12; *** Wynik skumulowany zawierający SVR24 oraz SVR12 (gdy SVR24 nie był dostępny)

a) Dodatkowo włączono grupę DCV23 + SOF24.

b) Dane dla chorych z GT1. Dane na podstawie *Fibrotest score* przypisane przez autorów badania Sulkowski 2014 do skali METAVIR na podstawie danych ze strony producenta testu (www.biopredictive.com).

c) Wynik dla *Fibrotest score*.

d) W kryteriach włączenia do badania Chayama 2014 pojawia się wymóg braku obecności marskości wątroby.

10.1.3. Porównanie daklataswiru w terapii doustnej z komparatorami

10.1.3.1. Porównanie bezpośrednie

Odnaleziono jedno badanie kliniczne bezpośrednio porównujące schemat oparty na daklataswirze w skojarzeniu z asunaprewirem (DCV24 + ASV24) ze schematem opartym na terapii trójlekowej telaprewirem (TVR12 + PR24) u uprzednio nieleczonych pacjentów z HCV GT1b (Chayama 2014).

W populacji wszystkich chorych (niezależnie od stopnia włóknienia wątroby) trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 89% chorych leczonych schematem DCV24 + ASV24 oraz u 62% chorych otrzymujących TVR12 + PR24, co odpowiada 26-procentowej różnicy pomiędzy grupami (Tabela 49, RB = 1,43, 95%CI [1,22; 1,68]; NNT = 4 [3; 7]). Analiza w podgrupach wykazała, że przewaga DCV24 + ASV24 nad TVR12 + PR24 odnośnie do SVR wzrastała wraz ze zwiększeniem stopnia włóknienia wątroby, wynosząc odpowiednio od 7% dla stopnia F0 do 69% dla zaawansowanego włóknienia stopnia F4. W populacji docelowej obejmującej pacjentów ze stopniem włóknienia wynoszącym przynajmniej F2 trwałą odpowiedź wirusologiczną odnotowano u 92% chorych leczonych schematem DCV24 + ASV24 oraz u 51% chorych otrzymujących TVR12 + PR24, co odpowiada 41-procentowej różnicy pomiędzy grupami (RB = 1,81; 95%CI [1,37; 2,39]; NNT = 3 [2; 4]; Tabela 49).

Tabela 49.

Wyniki porównania bezpośredniego DCV4 + ASV24 vs TVR12 + PR24 u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b w podziale na stopień zaawansowania włóknienia wątroby

Stopień włóknienia wątroby	Trwała odpowiedź wirusologiczna ^{**} ; n/N (%)				
	DCV24 + ASV24 [*]	TVR12 + PR24	Różnica (%) [95%CI]	RB [95%CI] ^a	NNT/RD [95%CI] ^a
F0	40/47 (85%)	25/32 (78%)	7% ^a	1,09 [0,88; 1,36]	RD = 0,07 [-0,11; 0,25]
F1	22/25 (88%)	12/20 (60%)	28% ^a	1,47 [0,997; 2,16]	NNT = 4 [2; 33]
F2	16/17 (94%)	11/18 (61%)	33% ^a	1,54 [1,05; 2,27]	NNT = 4 [2; 13]
F3	13/15 (87%)	12/22 (55%)	32% ^a	1,59 [1,03; 2,44]	NNT = 4 [2; 20]
F4	6/6 (100%)	4/13 (31%)	69% ^a	2,89 [1,31; 6,35]	NNT = 2 [1; 3]
≥F2	35/38 (92%)	27/53 (51%)	41% ^a	1,81 [1,37; 2,39]	NNT = 3 [2; 4]
F0–F4	106/119 (89%)	69/111 (62%)	25,8% [16,0; 35,5] ^b	1,43 [1,22; 1,68]	NNT = 4 [3; 7]

^{*} ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

^{**} SVR12

a) Obliczenia własne.

b) Autorzy badania wnioskują, że DCV + ASV jest nie-gorsze (*non-inferior*) niż terapia TVR + PR.

10.1.3.2. Porównanie pośrednie

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie doustnych schematów zawierających daklataswir (DCV + SOF, DCV + ASV) z aktualnie dostępnymi (refundowanymi) opcjami terapeutycznymi tj. BOC + PR, TVR + PR oraz PR (Tabela 50).

Skumulowane wyniki 3 badań dla schematów zawierających daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym wskazują na skuteczność wynoszącą 90%. Przełom wirusologiczny wystąpił u 4% chorych, a nawrót choroby u 5% pacjentów.

Wszyscy pacjenci stosujący 24-tygodniowe schematy DCV + SOF+/-RBV w ramach badania Sulkowski 2014 uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną, a u żadnego z chorych nie wystąpił przełom wirusologiczny ani nawrót choroby. Skumulowane wyniki dwóch badań (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL) wskazują natomiast, że DCV24 + ASV24 prowadził do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 89% chorych, podczas gdy w tej grupie chorych przełom wirusologiczny wystąpił u 4% chorych, a nawrót choroby u 5% pacjentów.

W badaniach dla komparatorów uzyskano zdecydowanie niższe wskaźniki skuteczności terapii, a co więcej skuteczność terapii opartej na TVR spadała wraz ze wzrostem stopnia włóknienia wątroby (Tabela 49). Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskiwano u nie więcej niż 78% w przypadku stosowania schematów zawierających TVR i nie więcej niż 65% u chorych leczonych schematami zawierającymi BOC. Natomiast w badaniach dla terapii standardowej (PR) zanotowano najniższy wskaźnik trwałych odpowiedzi wirusologicznych wynoszący 50% (Tabela 50). W badaniu dla TVR u 2 chorych (<1%) wystąpił przełom wirusologiczny, który nie spełniał kryteriów przerwania terapii a nawrót choroby pojawił się u 8% pacjentów. Natomiast u pacjentów leczonych PR przełom wirusologiczny wystąpił u 2% pacjentów a nawrót choroby u 23% pacjentów.

Tabela 50.

Wyniki porównania pośredniego schematów zawierających DCV względem BOC + PR, TVR + PR i PR u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Oceniana terapia	Schemat terapii	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
Interwencja				
DCV + doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV	DCV12 + SOF12 +/- RBV12, DCV24 ^a + SOF24 +/- RBV24, DCV24 + ASV24*	313/349 (90%) ^c	13/349 (4%)	15/331 (5%)
	DCV12 + SOF12	6/7 (86%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
DCV + SOF	DCV12 + SOF12 + RBV12	7/8 (88%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
	DCV12 + SOF12 +/- RBV12	13/15 (87%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
	DCV24 ^a + SOF24	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
	DCV24 + SOF24 + RBV24	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
	DCV24 ^a + SOF24 +/- RBV24	12/12 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DCV + ASV	DCV24 + ASV24*	288/322 (89%)**	13/322 (4%)	15/304 (5%)

Oceniana terapia	Schemat terapii	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
Komparatory				
BOC + PR	PR4 + BOC24 + PR24–48 ^b	111/171 (65%)	bd	bd
TVR + PR	TVR12 + PR24	92/126 (73%) ^d	bd	bd
	TVR12 + PR24–48 ^b	459/592 (78%) ^{b, d}	2/317 (<1%) ^e	21/272 (8%) ^f
PR	PR48	428/875 (49%) ^d	2/92 (2%)	21/90 (23%)

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4); ** SVR12

a) Dodatkowo włączono grupę DCV23 + SOF24.

b) Czas trwania terapii uzależniony od wystąpienia PDR.

c) Wynik obejmuje SVR12 dla schematu DCV + ASV oraz SVR24 dla DCV + SOF +/- RBV.

d) Wynik obejmuje zarówno SVR24 jak i SVR12 (w przypadkach, gdy nie raportowano SVR24).

e) Pacjenci z przełomem wirusologicznym, który nie spełniał kryteriów przerwania terapii.

f) Mianownik obejmuje pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w pEOT (planowany czas zakończenia terapii) lub dla których brakuje wyniku RNA HCV w pEOT, których HCV RNA wynosi <25 IU/ml.

10.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)

Łącznie odnaleziono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daklataswiru w skojarzeniu z ASV w populacji pacjentów uprzednio leczonych schematem standardowym (PR) złożonym z PEG IFN α oraz RBV (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014). Badanie Chayama 2014 obejmowało chorych z nawrotem choroby, natomiast pozostałe prace dotyczyły chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię interferonem oraz z brakiem odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie standardowe.

Do porównania pośredniego włączono także 3 badania RCT ukierunkowane na ocenę skuteczności komparatorów tj. BOC i TVR. W badaniu RESPOND-2 porównywano dodanie BOC do PR względem PR w populacji pacjentów z nawrotem choroby lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PR. Spośród 2 RCT ukierunkowanych na ocenę schematu TVR + PR, w jednym (ATTAIN) analizowano chorych z częściową odpowiedzią lub z brakiem odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie standardowe, natomiast w drugim (REALIZE) oprócz ww. dodatkowo uczestniczyli chorzy z nawrotem choroby.

10.2.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej

W grupie leczonej 24-tygodniowym schematem DCV + ASV odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych nie różnił się znacznie pomiędzy pacjentami z wcześniejszą częściową odpowiedzią oraz pacjentami z brakiem wcześniejszej odpowiedzi wynosząc 80% (Tabela 51).

W ramach badania Chayama 2014 włączano pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii PR. Skuteczność schematu DCV24 + ASV24 w tej grupie chorych była najwyższa i wynosiła 96% (Tabela 51). Skumulowane wyniki 3 badań (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014) dla populacji pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych (niezależnie od rodzaju odpowiedzi na

wcześniejsze leczenie) SVR wynosiła 82%, przełom wirusologiczny wystąpił u 11% pacjentów, a nawrót choroby u 5% pacjentów (Tabela 51).

Tabela 51.

Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b uprzednio leczonych schematem PR

Schemat leczenia [tyg]	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
			SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV					
Dostępne badania dla schematu DCV + ASV przedstawiono poniżej					
DCV + SOF					
Brak badań w tej populacji chorych.					
DCV + ASV					
DCV24 + ASV24*	Nawrót choroby	Chayama 2014	21/22 (96%)**	0/22 (0%)	1/22 (5%)
	Częściowa odpowiedź	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	96/120 (80%)***	bd	bd
	Brak odpowiedzi	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	150/187 (80%)***	bd	bd
	Częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	238/292 (82%)***	36/292 (12%)	13/250 (5%)
	Częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi oraz nawrót choroby	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	259/314 (82%)***	36/314 (11%)	14/272 (5%)

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

** SVR12

*** Dla badania Kumada 2014 raportowano SVR24, dla pozostałych badań raportowano SVR12 (HALLMARK-DUAL, Chayama 2014)

10.2.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

Spośród 3 badań dotyczących DCV dla populacji pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie schematem PR, w jednym przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów odnośnie stopnia włóknienia wątroby (Chayama 2014), w pozostałych dwóch przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów z marskością wątroby (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014). Ponadto, dane każdego z 3 badań umożliwiły analizę wyników w grupie pacjentów bez marskości wątroby.

Skuteczność terapii DCV24 + ASV24 w grupie chorych z badania Chayama 2014 z nawrotem choroby po terapii PR wynosiła 96%. U około 30% pacjentów w tej grupie włóknienia wątroby oceniono na \geq F2 (Tabela 52), przy czym tylko jeden z nich cechował się stopniem F4, jednak nie sprecyzowano, czy miał marskość wątroby. Na podstawie wyników dwóch badań (HALLMARK-DUAL i Kumada 2014) ustalono, że u pacjentów z marskością wątroby z uprzednią częściową odpowiedzią lub brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie SVR wynosił 88%. Z kolei wyniki 3 badań (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014 oraz Chayama 2014) wskazują, że u chorych bez marskości wątroby wskaźnik SVR wynosił 80%, niezależnie od wcześniej uzyskanego rodzaju odpowiedzi na leczenie (Tabela 52).

Tabela 52.

Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b uprzednio leczonych schematem PR w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

Schemat leczenia [tyg]	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię	Marskość wątroby (%)	Stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
					SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV							
Dostępne badania dla schematu DCV + ASV przedstawiono poniżej							
DCV + SOF							
Brak badań w tej populacji chorych.							
DCV + ASV							
DCV24 + A SV24*	Nawrót choroby	0% ^a	Fibrotest ^b : F0–F4 (100%) Fibrotest ^b F0: 9%, F1: 55%, F2: 9%, F3: 18%, F4: 5%	Chayama 2014	21/22 (96%)** ^d	0/22 (0%)	1/22 (5%)
	Częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi	0%	bd	HALLMARK-DUAL	173/218 (79%)***	bd	bd
			bd	Kumada 2014			
		100%	bd	HALLMARK-DUAL	65/74 (88%)***	bd	bd
			bd	Kumada 2014			
	Nawrót choroby, częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi	0% ^a	Fibrotest ^b : F0–F4 (100%) Fibrotest ^b F0: 9%, F1: 55%, F2: 9%, F3: 18%, F4: 5%	Chayama 2014,	194/240 (80%)***	0/22 (0%)	1/22 (5%)
			bd	HALLMARK-DUAL,			
			bd	Kumada 2014			

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

** SVR12

*** Dla badania Kumada 2014 raportowano SVR24, dla pozostałych badań raportowano SVR12 (HALLMARK-DUAL, Chayama 2014)a) Brak danych czy 1 pacjent z badania Chayama 2014 ze stopniem włóknienia F4 miał marskość wątroby, pozostali chorzy mieli stopnie F0–F3.

b) Wynik dla *FibroTest score*.

c) Wynik w skali METAVIR na podstawie *FibroTest score (BioPredictive)*.

d) Pacjenci z wynikiem >F3 musieli mieć wynik testu *FibroTest score* ≤0,72 lub wynik biopsji wątroby wskazujący na brak marskości wątroby

10.2.3. Porównanie daklataswiru w terapii doustnej z komparatorami

10.2.3.1. Porównanie bezpośrednie

Brak opublikowanych porównań bezpośrednich.

10.2.3.2. Porównanie pośrednie

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie doustnych schematów zawierających DCV (DCV + SOF, DCV + ASV) względem dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych tj. BOC + PR i TVR + PR. Schemat DCV + SOF nie był oceniany w rozważanej populacji chorych.

W populacji pacjentów, u których terapia standardowa była nieskuteczna przeprowadzono 3 badania oceniające skuteczność 24-tygodniowego schematu DCV + ASV (Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014). Skumulowane wyniki dotyczące populacji mieszanej, czyli uwzględniającej wszystkich chorych niezależnie od rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR wskazują, że odsetek pacjentów z SVR wynosił 82%, przełom wirusologiczny wystąpił u 12% chorych, a nawrót choroby u 5% pacjentów (Tabela 53).

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność schematu DCV24 + ASV24 była najwyższa w grupie pacjentów z nawrotem choroby (96%) analizowanych w ramach badania Chayama 2014. Skumulowane wyniki dwóch badań (HALLMARK-DUAL i Kumada 2014) wskazują natomiast, że w przypadku chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub uzyskali częściową odpowiedź na wcześniejszą terapię, zastosowanie schematu DCV24 + ASV24 pozwoliło na uzyskanie SVR u 82% (Tabela 53).

Skuteczność komparatorów była niższa od ocenianej interwencji. W badaniach dla BOC + PR wynosiła 65%, natomiast w badaniach dla terapii TVR + PR mieściła się w przedziale od 64% do 71%, w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową (Tabela 53). W badaniach dla BOC + PR nie raportowano danych odnośnie do częstości występowania przełomu wirusologicznego oraz nawrotu choroby, natomiast w badaniach dla TVR + PR zdarzenia te wystąpiły u odpowiednio 13% i 14% pacjentów.

Tabela 53.

Wyniki porównania pośredniego schematów zawierających DCV z BOC + PR, TVR + PR stosowanych u uprzednio leczonych schematem PR pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Oceniana terapia	Schemat terapii	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
Interwencja					
DCV + doustny lek przeciwwirusowy + /- RBV		Dostępne badania dla schematu DCV + ASV przedstawiono poniżej			
DCV + SOF	Brak badań	x	x	x	x
DCV + ASV	DCV24 + ASV 24*	Nawrót choroby	21/22 (96%)**	0/22 (0%)	1/22 (5%)
		Częściowa odpowiedź	96/120 (80%)***	bd	bd
		Brak odpowiedzi	150/187 (80%)***	bd	bd
		Częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi	238/292 (82%)***	36/292 (12%)	13/250 (5%)
		Częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi oraz nawrót choroby	259/314 (82%)***	36/314 (11%)	14/272 (5%)
Komparatory					
BOC + PR	PR4 + BOC32 + PR32-48	Częściowa odpowiedź na leczenie, nawrót choroby	49/75 (65%) ^a	bd	bd
		Brak odpowiedzi na leczenie	83/130 (64%)**	bd	bd
		Częściowa odpowiedź na leczenie	64/90 (71%)**	bd	bd
TVR + PR	TVR12 + PR48	Częściowa odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie	147/220 (67%)**	29/220 (13%)	24/172 (14%)
		Częściowa odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót choroby	239/346 (69%) ^b	29/220 (13%)	24/172 (14%)

* ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

** SVR12

*** Dla badania Kumada 2014 raportowano SVR24, dla pozostałych badań raportowano SVR12 (HALLMARK-DUAL, Chayama 2014).

a) Czas trwania terapii uzależniony od wystąpienia PDR.

b) Wynik obejmuje zarówno SVR24 jak i SVR12 (w przypadkach, gdy nie raportowano SVR24).

10.3. Pacjenci z HCV GT1b z przeciwwskazaniami do terapii PR/nietolerujący PR

Łącznie odnaleziono 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daklataswiru w skojarzeniu z ASV w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją dla schematu standardowego PR (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014). W ramach badania Kumada 2014 wydzielono subpopulacje chorych odpowiednio z p-wskazaniami do stosowania PR oraz nietolerujących PR, natomiast w badaniu HALLMARK-DUAL raportowano wyniki łączne dla obu tych grup chorych.

Skuteczność terapii objawowej wyrażona liczbą pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną wynosiła 0% (SVR 0%, Rozdz. 6).

10.3.1. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej

Skuteczność 24-tygodniowego schematu DCV + ASV oceniana na podstawie dwóch badań (HALLMARK-DUAL i Kumada 2014) wyniosła 84% w populacji mieszanej, czyli niezależnie od przyczyny, dla której pacjent nie mógł stosować schematu PR. Łącznie w obu badaniach przełom wirusologiczny odnotowano u 6% chorych, a nawrót u 7% pacjentów (Tabela 54).

Analiza w podgrupach przeprowadzona w ramach badania Kumada 2014 wykazała wyższą skuteczność schematu DCV24 + ASV24 u chorych z nietolerancją PR w porównaniu z grupą posiadającą przeciwwskazania do tej formy terapii (94% vs 85%). Należy mieć jednak na uwadze, że subpopulacja nietolerująca PEG IFN cechowała się małą liczebnością próby, przez co wynik obarczony jest większą niepewnością (Tabela 54).

Tabela 54.
Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b z p-wskazaniem do/nietolerancją dla PR

Schemat leczenia [tyg]	Przyczyna braku możliwości zastosowania PR	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
			SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV					
Dostępne badania dla schematu DCV + ASV przedstawiono poniżej					
DCV + SOF					
Brak badań w tej populacji chorych.					
DCV + ASV					
DCV24 + ASV24*	P-wskazania	Kumada 2014	85/100 (85%)	bd	bd
	Brak tolerancji	Kumada 2014	33/35 (94%)	bd	bd
	Populacja mieszana ^a	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	310/370 (84%)**	24/370 (6%)	23/333 (7%)

* ASV stosowano w schemacie 100 MG BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

** Dla badania HALLMARK-DUAL wynik obejmuje SVR12.

a) Włączono dwa badania, dostępne są dane jedynie dla całych grup włączonych do badań: HALLMARK-DUAL: p-wskazania: 143 osoby, brak tolerancji: 170 osób; oraz p wskazaniami i brak tolerancji 80 osób Kumada 2014: p-wskazania: 100/135 (74%) oraz brak tolerancji: 35/135 (26%).

10.3.2. Skuteczność daklataswiru w terapii doustnej w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

W obu odnalezionych badaniach przeprowadzono analizy w podgrupach w zależności od występowania marskości wątroby (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014), natomiast w żadnym z tych badań nie przedstawiono danych dotyczących stopnia włóknienia wątroby.

Skuteczność 24-tygodniowego schematu DCV + ASV oceniana w ramach badań HALLMARK-DUAL i Kumada 2014 była podobna u pacjentów bez marskości wątroby w porównaniu z chorymi ze stwierdzoną marskością (Tabela 55).

Tabela 55.

Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b z p-wskazaniami lub nietolerancją IFN α w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby

Schemat leczenia [tyg]	Przyczyna braku możliwości zastosowania IFN	Marskość wątroby (%)	Stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie/a	Skuteczność terapii; n/N (%)		
					SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy +/- RBV							
Dostępne badania dla schematu DCV + ASV przedstawiono poniżej							
DCV + SOF							
Brak badań w tej populacji chorych.							
DCV + ASV							
DCV24 + ASV24**	Populacja mieszana ^a	0%	bd	HALLMARK-DUAL	212/248 (85%)	bd	bd
			bd	Kumada 2014			
		100%	bd	HALLMARK-DUAL	98/122 (80%)	bd	bd
			bd	Kumada 2014			

* Gwiazdką oznaczono dane łączne w całej grupie DCV+ASV łączącej chorych z p-wskazaniami i nietolerancją IFN

** ASV stosowano w schemacie 100 mg BID, dane dla pozostałych, niezarejestrowanych w Japonii schematów dawkowania ASV przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.4)

a) Włączono dwa badania, dostępne są dane jedynie dla całych grup włączonych do badań: HALLMARK-DUAL: p-wskazania: 143 osoby, brak tolerancji: 170 osób; oraz p-wskazania i brak tolerancji 80 osób; Kumada 2014: p-wskazania: 100/135 (74%) oraz brak tolerancji: 35/135 (26%).

11. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

W ramach analizy bezpieczeństwa włączono i zagregowano dane pochodzące z:

- 7 badań dla DCV skojarzonego z innym lekiem przeciwwirusowym, przy czym 6 badań obejmowało chorych z HCV GT1b, natomiast 1 badanie obejmowało dane dla chorych z HCV GT1, GT2 i GT3 (Sulkowski 2014),
- 5 badań dla TVR + PR u chorych z GT1,
- 3 badań dla BOC + PR u chorych z GT1,
- 13 badań dla PR u chorych z GT1.

11.1. Pacjenci z HCV G1b uprzednio nieleczeni oraz z przeciwwskazaniami do terapii PR/nietolerujący terapii PR

11.1.1. Porównanie bezpośrednie

Odnaleziono 1 RCT w którym porównano bezpośrednio bezpieczeństwo schematu DCV24 + ASV24 ze schematem TVR12 + PR24 u uprzednio nieleczonych pacjentów z HCV G1b (Chayama 2014). Stosowanie schematu DCV24 + ASV24 w porównaniu ze schematem TVR12 + PR24 związane było z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia:
 - AE ogółem,
 - AE stopnia 3/4,
 - konieczności zaprzestania terapii z powodu AE,
 - anemii oraz obniżenia stężenia hemoglobiny $<9,0\text{g/dl}$,
 - bólu głowy,
 - gorączki,
 - nudności,
 - obniżenia apetytu,
 - wymiotów,
 - wysypki,
 - złego samopoczucia
 - zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi,
 - spadku stężenia limfocytów (całkowita liczba $<500/\text{mm}^3$),
 - spadku stężenia limfocytów $<50\ 000/\text{mm}^3$,
- większym ryzykiem wystąpienia:
 - zapalenia jamy nosowo-gardłowej,
 - zwiększonego stężenia AST,
 - zwiększonego stężenia ALT oraz stężenia ALT $>5 \times \text{ULN}$ (Tabela 56).

Tabela 56.

Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla porównania DCV + ASV vs TVR + PR (Chayama 2014, pacjenci nieleczeni)

PK	DCV + ASV	TVR + PR	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	G
Ogółem					
AE ogółem	106/119 (89%)	111/111 (100%)	0,89 [0,82; 0,97]	NNT = 10 [6; 31]	W
AE stopnia 3/4	19/119 (16%)	81/111 (73%)	0,22 [0,12; 0,38]	NNT = 2 [2; 3]	S
SAE ^a	5/119 (4%)	6/111 (5%)	0,78 [0,17; 3,56]	RD = -0,01 [-0,08; 0,06]	S
Zaprzestanie terapii spowodowane AE ^a	6/119 (5%)	69/111 (62%)	0,08 [0,03; 0,23]	NNT = 2 [2; 3]	S
Zgony	0/119 (0%)	0/111 (0%)	x	x	x
Najczęściej występujące AE^b					
Anemia	0/119 (0%)	93/111 (84%)	0,005 [0,0001; 0,19]	NNT = 2 [2; 2]	S
Anemia ^c	0/119 (0%)	53/111 (48%)	0,01 [0,0002; 0,33]	NNT = 3 [2; 3]	S
Ból głowy	17/119 (14%)	49/111 (44%)	0,32 [0,17; 0,61]	NNT = 4 [3; 7]	S
Gorączka	9/119 (8%)	92/111 (83%)	0,09 [0,04; 0,21]	NNT = 2 [2; 2]	S
Nudności	14/119 (12%)	64/111 (58%)	0,20 [0,10; 0,40]	NNT = 3 [2; 4]	S
Obniżony apetyt	4/119 (3%)	62/111 (56%)	0,06 [0,02; 0,22]	NNT = 2 [2; 3]	S
Wymioty	3/119 (3%)	34/111 (31%)	0,08 [0,02; 0,37]	NNT = 4 [3; 7]	S
Wysypka	8/119 (7%)	81/111 (73%)	0,09 [0,04; 0,22]	NNT = 2 [2; 2]	S
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	43/119 (36%)	11/111 (10%)	3,65 [1,64; 8,12]	NNH = 3 [2; 7]	S
Złe samopoczucie	11/119 (9%)	47/111 (42%)	0,22 [0,10; 0,48]	NNT = 4 [3; 6]	S
Zwiększone stężenie AST ^e	17/119 (14%)	3/111 (3%)	5,29 [1,09; 25,58]	NNH = 8 [4; 41]	S
Zmęczenie	12/119 (10%)	25/111 (23%)	0,45 [0,19; 1,04]	RD = -0,12 [-0,25; 0,0001]	S
Zwiększone stężenie ALT ^d	20/119 (17%)	2/111 (2%)	9,33 [1,42; 61,12]	NNH = 6 [4; 17]	S
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	4/119 (3%)	63/111 (57%)	0,06 [0,02; 0,21]	NNT = 2 [2; 3]	S
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3/4^e					
ALT >5 x ULN	15/119 (13%)	3/111 (3%)	4,66 [0,95; 22,94]	NNH = 10 [5; 89]	S
AST >5 x ULN	6/119 (5%)	2/111 (2%)	2,80 [0,35; 22,30]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]	S
Bilirubina całkowita >2,5 x ULN	0/119 (0%)	3/111 (3%)	0,13 [0,003; 6,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	S
Eozynofile $\geq 1500/\text{mm}^3$	6/119 (5%)	0/111 (0%)	12,13 [0,28; 523,77]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	S
Hemoglobina <9,0 g/dl	0/119 (0%)	30/111 (27%)	0,02 [0,0004; 0,59]	NNT = 4 [3; 7]	S
Limfocyty (całkowita liczba) <500/mm ³	2/119 (2%)	25/111 (23%)	0,07 [0,01; 0,48]	NNT = 5 [4; 10]	S
Lipaza (całkowita) >3,0 x ULN	3/119 (3%)	11/111 (10%)	0,25 [0,05; 1,32]	RD = -0,07 [-0,16; 0,01]	S
Neutrofile <750/mm ³	1/119 (1%)	27/111 (24%)	0,03 [0,003; 0,47]	NNT = 5 [3; 8]	S
Płytki krwi <50 000/mm ³	0/119 (0%)	2/111 (2%)	0,19 [0,004; 9,95]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	S

G – GRADE (S – średni, W – wysoki)

a) Wszystkie zdarzenia zakończone w czasie trwania badania, wszyscy pacjenci uzyskali SVR12.

b) Przedstawiono poszczególne AE występujące u > 10% pacjentów otrzymujących DCV + ASV lub >30% pacjentów otrzymujących TVR + PR.

c) Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny <10g/dL.

d) Najczęstsze AE związane z leczeniem występujące w grupie DCV + ASV i jedyne AE stopnia 3/4 występujące u > 1 pacjenta.

e) Gdy nasilenie nieprawidłowości znajdowało się na granicy stopnia 3 i 4, prezentowano wynik dla wyższego stopnia.

11.1.2. Porównanie pośrednie

Porównawczą analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją schematu PR przeprowadzono dla doustnych schematów zawierających daklataswir i inny lek przeciwwirusowy (DCV + SOF+/- RBV, DCV + ASV), a także komparatorów: TVR + PR, BOC + PR oraz PR (Tabela 57).

Od 87% do 90% pacjentów stosujących doustne schematy z daklataswirem doświadczyło przynajmniej jednego AE, a u 5%–7% wystąpiło przynajmniej jedno SAE. Niski odsetek pacjentów (1%–4%) musiał zaprzestać stosowania terapii z powodu wystąpienia AE. Natomiast prawie każdy pacjent stosujący schematy trójlekowe (TVR + PR, BOC + PR) lub schemat standardowy (PR) doświadczył przynajmniej jednego AE (98%–99%), a u 8%–11% wystąpiło przynajmniej jedno SAE. Ponadto 8% chorych stosujących PR oraz 15% stosujących schematy trójlekowe przerwało terapię z powodu AE (Tabela 57).

Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Podczas stosowania schematu DCV z SOF najczęściej występującym AE było pojawienie się zmęczenia (37% chorych), bólu głowy (28%) oraz nudności (23%). Z kolei u chorych stosujących DCV skojarzony z ASV najczęściej występował ból głowy (21%), zmęczenie (19%), biegunka (15%), nudności (12%) oraz zwiększenie stężenia ALT (9%). Należy zwrócić uwagę na fakt, że w grupach leczonych schematem standardowym (PR) lub schematem PR dodanym do BOC lub TVR powyższe zdarzenia występowały z większą częstością: zmęczenie (>50%), ból głowy (36%–38%), nudności (30%–40%) oraz biegunki (20%–25%).

W trakcie stosowania DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym SAE obserwowano sporadycznie (<1%), a nieprawidłowości laboratoryjne 3. i 4. stopnia odnotowano u 1%–3% pacjentów podczas terapii DCV + SOF oraz u 13% chorych podczas stosowania DCV + ASV. Pacjenci stosujący schematy TLV + PR, BOC + PR oraz PR także rzadko doświadczali SAE (<1%–1%), przy czym 2% chorych doświadczyło anemii (SAE) oraz poważnych zaburzeń skórnych (SAE).

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że terapia trójlekowa oraz terapia standardowa obarczone były wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych typowych dla terapii opartych na TVR, BOC, PEG IFN α i RBV, do których zalicza się anemię, neutropenię, objawy psychiatryczne, objawy grypopodobne, wysypkę i świąd. Zdarzenia te pojawiały się u przynajmniej 20% chorych, podczas gdy maksymalnie 10% chorych stosujących DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym (SOF lub ASV) doświadczyło ww. zdarzeń. Reakcje w miejscu podania leku (związane ze stosowaniem PEG IFN α) występowały u 11–12% chorych stosujących schemat standardowy lub schematy trójlekowe, natomiast stosowanie DCV w schemacie doustnym naturalnie wyklucza wystąpienie tego typu dolegliwości.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.6, 21.7)

Tabela 57.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów nieleczonych oraz z p-wskazaniami lub nietolerancją INFα

AE/SAE	Pacjenci nieleczeni					P-wsk. / nietolerancja PR
	DCV + SOF+/- RBV	DCV+ASV	TVR + PR	BOC + PR	PR	DCV+ASV
AE ogółem	153/170 (90%)	282/324 (87%)	1216/1229 (99%)	365/368 (99%)	1105/1128 (98%)	204/235 (87%)
SAE ogółem	9/170 (5%)	17/324 (5%)	138/1229 (11%)	42/368 (11%)	98/1287 (8%)	25/370 (7%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	2/170 (1%)	12/324 (4%)	187/1229 (15%)	247/1700 (15%)	129/1585 (8%)	12/392 (3%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	bd	8/205 (4%)	38/363 (10%)	71/731 (10%)	251/1054 (24%)	22/392 (6%)
Zgony	0/170 (0%)	0/324 (0%)	3/1103 (<1%)	2/368 (1%) ^a	5/1412 (<1%)	0/370 (0%)

11.2. Pacjenci z HCV G1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)

11.2.1. Porównanie bezpośrednie

Brak opublikowanych badań z porównaniem bezpośrednim.

11.2.2. Porównanie pośrednie

Porównawczą analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów wcześniej leczonych schematem standardowym (PR) przeprowadzono dla doustnych schematów zawierających daklataswir i inny lek przeciwwirusowy (DCV + ASV), a także dla komparatorów: TVR + PR i BOC + PR (Tabela 58).

Jakiegokolwiek AE doświadczyło 84% pacjentów stosujących doustne schematy z DCV, u 5% wystąpiło przynajmniej jedno SAE, natomiast tylko 2% chorych zmuszonych było zaprzestać stosowania terapii z powodu wystąpienia AE. Natomiast prawie każdy pacjent stosujący schematy trójlekowe (TVR + PR, BOC + PR) doświadczył przynajmniej jednego AE (97%–99%), a u 5–10% z nich wystąpiło przynajmniej jedno SAE. Ponadto 11% chorych stosujących TVR + PR oraz 8% stosujących BOC + PR musiało zaprzestać terapii z powodu AE (Tabela 58).

Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W trakcie stosowania schematów opartych na DCV w porównaniu ze schematami zawierającymi BOC lub TVR niższa była częstość występowania bólu głowy (26% vs 36%), zmęczenia (21% vs 47%), biegunki (17% vs 24%) oraz nudności (12% vs 34%).

W trakcie stosowania daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym SAE obserwowano sporadycznie (<1%), a nieprawidłowości laboratoryjne 3. i 4. stopnia występowały u 1%–3% pacjentów. Pacjenci stosujący schematy TLV + PR i BOC + PR także rzadko doświadczali SAE (<1%–1%), z wyjątkiem zaburzeń psychiatrycznych (SAE, 3%) oraz anemii (SAE, 3%).

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że terapia trójlekowa obarczona była wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych typowych dla składowych tej terapii, do których zalicza się neutropenia, anemia, wysypka i świąd. Zdarzenia te pojawiały się minimum 14% chorych, podczas gdy u maksymalnie 7% pacjentów stosujących DCV w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwirusowym doświadczyło ww. zdarzeń.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.6, 21.7).

Tabela 58.
Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów leczonych uprzednio schematem PR

AE/SAE	DCV+ASV	TVR + PR	BOC + PR
AE ogółem	222/265 (84%)	631/650 (97%)	160/162 (99%)
SAE ogółem	19/352 (5%)	33/650 (5%)	16/162 (10%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	7/373 (2%)	71/650 (11%)	13/162 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	46/351 (13%)	43/266 (16%)	36/162 (22%)
Zgony	0/373 (0%)	4/384 (1%)	1/162 (1%)

12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

12.1. Komunikaty bezpieczeństwa

12.1.1. Interwencje (daklataswir, sofosbuwir, asunaprewir)

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DCV, SOF oraz ASV opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na żadnej z witryn internetowych powyższych agencji nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla DCV i ASV.

Na stronie FDA opublikowano zawiadomienie o zmianach w ulotce SOF poszerzających sekcję „ostrzeżenia i środki ostrożności” o informację dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczącą wymogu stosowania zarówno przez kobiety, jak i ich partnerów dwóch efektywnych form antykoncepcji w okresie leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Wprowadzona w ulotce SOF zmiana zakłada również obowiązkowe wykonywanie comiesięcznych testów ciąży w trakcie trwania leczenia. [222, 223]

Z kolei agencja MHRA opublikowała zestawienie (tzw. „*Drug Analysis Prints*”) obserwowanych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. W roku 2014 złożono 11 doniesień dla SOF, które łącznie raportowały 31 działań niepożądanych. [224]

Zgłaszane działania niepożądane zostały zgrupowane według *System Organ Class* (SOC), czyli systemu klasyfikującego działania niepożądane dotyczące podobnych układów i narządów ciała (Tabela 59). [224]

Tabela 59.
Zestawienie raportowanych działań niepożądanych dla SOF wg klasyfikacji SOC

Grupa działań niepożądanych wg SOC	Zgłaszane działanie niepożądane (liczba)
Zaburzenia ogólne (8/11)	Zmęczenie (1) Zgon (1) Brak efektywności leku (6)
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe (5/11)	Zaparcia (1) Wymioty (2) Krwawe wymioty (1)

Grupa działań niepożądanych wg SOC	Zgłaszane działanie niepożądane (liczba)
Badania diagnostyczne (5/11)	Nieprawidłowy wynik testu funkcjonowania wątroby (1) Podwyższony poziom transaminaz (1) Podwyższony poziom wiremii (3)
Infekcje (4/11)	Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis) (1) Zapalenie spojówek (conjunctivitis) (1) Zapalenie wątroby typu C (hepatitis C) (2)
Zaburzenia skóry (3/11)	Wysypka rumieniowa (1) Wysypka (2)
Zaburzenia metaboliczne (2/11)	Niewystarczająca/niedostateczna kontrola cukrzycy (1) Hiperglikemia (1)
Zaburzenia oddychania (2/11)	Kaszel (1) Zachłyśnięcie (1)
Zaburzenia układu nerwowego (1/11)	Letarg (1)
Zaburzenia krwi (1/11)	Pancytopenia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były przypadki braku efektywności leku (6/31 działań niepożądanych ogółem i zarazem 6/8 spośród zaburzeń ogólnych). Najpoważniejszym zgłoszonym działaniem niepożądanym był zgon pacjenta, który wg SOC ujęto w grupie zaburzeń ogólnych.

MHRA przestrzega przed wyciąganiem wniosków dotyczących ryzyka poszczególnych zdarzeń z przedstawionych danych „Yellow Card Scheme”. Zebrane informacje są tylko wskaźnikiem potencjalnych działań niepożądanych. Z uwagi na brak informacji o całkowitej liczbie pacjentów przyjmujących dany lek oraz ze względu na formę zgłaszania działań niepożądanych (np. jakkolwiek podejrzana dolegliwość zaistniała w okresie przyjmowania leku) zalecana jest ostrożność przy interpretacji wyników. [225]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.1.2. Komparatory (TVR, BOC, PEG IFN, RBV)

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TVR, BOC, PEG IFN α -2a/2b oraz RBV opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Telaprewir

Na stronie URPL opublikowano dnia 16.04.2013 roku komunikat bezpieczeństwa adresowany do personelu medycznego przez firmę Janssen. Dotyczy on ciężkich skórnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem TVR (produkt leczniczy Incivo). Zaleca się dokładne monitorowanie incydentów wysypki u pacjentów oraz odstawienie preparatu w przypadku nasilenia objawu. Komunikat również nadmienia, że istnieją dane wskazujące na wystąpienie wysypki w wyniku przyjmowania skojarzonej terapii TVR + PR, co może wiązać się z koniecznością odstawienia również leków PR. Podobny komunikat został wydany przez FDA dnia 19.12.2012 roku. Jednak w nim wskazano, iż skojarzona terapia przyczynia się do wystąpienia wysypki, której zaostrzający się stan oraz współistniejące objawy ogólne (jak np. gorączka, nudności, biegunka, owrzodzenia wokół ust, obrzęk twarzy) są podstawą do przerwania schematu zawierającego TVR. FDA wprowadził tę informację na opakowania TVR (produkt leczniczy Incivek). [227, 228]

Agencja MHRA nie rekomenduje podawania TVR u pacjentów z niską liczbą płytek krwi oraz hipoalbuminemią. Swoje oświadczenie z dnia 17.11.2014 r. opiera na europejskim raporcie, który miał na celu określenie czynników prognostycznych związanych z chorobowością wymagającą hospitalizacji lub śmiertelnością pacjentów z marskością wątroby leczonych skojarzoną terapią TVR + PR. [229, 230]

Ponadto, MHRA udostępnia zestawienie (tzw. ang. *Drug Analysis Report*) obserwowanych działań niepożądanych zgłaszanych dobrowolnie przez pacjentów oraz personel medyczny w ramach programu „Yellow Card Scheme”. W okresie 2011–2014 przesłano 677 raportów dotyczących stosowania TVR zawierających łącznie 2700 działań niepożądanych oraz 14 przypadków śmiertelnych przedstawionych według klasyfikacji układowo–narządowej:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: 223/2700,
- zaburzenia serca: 21/2700 oraz 5 zgonów,
- zaburzenia ucha i błędnika: 5/2700,
- zaburzenia endokrynologiczne: 2/2700,
- zaburzenia oka: 38/2700,
- zaburzenia żołądka i jelit: 481/2700 oraz 1 zgon,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 328/2700 oraz 5 zgonów,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 23/2700 oraz 1 zgon,
- zaburzenia układu immunologicznego: 2/2700,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 107/2700 oraz 1 zgon,
- urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem: 21/2700,
- badania diagnostyczne: 199/2700,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 48/2700,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 68/2700,
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: 9/2700,
- zaburzenia układu nerwowego: 200/2700,
- zaburzenia psychiczne: 236/2700,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: 37/2700 oraz 1 zgon,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: 9/2700,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 105/2700,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 478/2700,
- okoliczności społeczne: 4/2700,
- procedury medyczne i chirurgiczne: 40/2700,
- zaburzenia naczyniowe: 16/2700. [229, 230]

Dokument „Drug Analysis Report” stanowi wyłącznie wskaźnik potencjalnych działań niepożądanych. Z uwagi na zasady działania systemu zaleca się ostrożność przy interpretacji wyników. [231]

Na stronie EMA znaleziono informację, iż od kwietnia 2013 roku, TVR figuruje na liście leków objętych szczególnym nadzorem, gdyż jest nowowprowadzoną substancją aktywną. Na podstawie wyników przeglądów prowadzonych przez komitet PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) współpracujący z EMA w sprawie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem TVR, stwierdzono zależność pomiędzy stosowaniem TVR a następującymi działaniami niepożądanymi:

- azotemia przednerkowa z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek,

- niedokrwistość,
- zapalenie trzustki. [232–234]

W konsekwencji, w przypadku azotemii wprowadzono stosowny wpis (częstość – nieokreślona) do ChPL, natomiast w ulotce dla pacjenta podano informacje o objawach odwodnienia i wymogu spożywania płynów podczas terapii TVR. Dla zapalenia trzustki zalecono zaktualizowanie ChPL i ulotki. Informacja o niedokrwistości jest już zawarta w ChPL, stąd zasugerowano dopisanie, iż rekomendowaną strategią leczenia przy wystąpieniu niedokrwistości związanej ze skojarzoną terapią, jest obniżenie dawki RBV. [232–235]

Boceprewir

Na stronie URPL nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących BOC. Z kolei FDA (oświadczenia z dnia 8.02.2012 oraz 26.04.2012) przestrzega przed równoległym przyjmowaniem BOC i leków przeciwretrowirusowych wzmocnionych rytonawirem stosowanych w leczeniu HIV z uwagi na interakcję typu lek–lek powodującą spadek ich efektywności i skutkującą wzrostem poziomu wirusów HCV i HIV we krwi pacjenta. FDA nie zaleca przerywania terapii u chorych ją stosujących, lecz ściśle monitorowanie pacjentów. [236, 237]

Agencja MHRA w ogłoszeniu z dnia 17.11.2014 roku nie rekomenduje podawania BOC u pacjentów z niską liczbę płytek krwi, hipoalbuminemią oraz koagulopatią. Ogłoszenie to jest oparte na raportach PRAC charakteryzujących czynniki prognostyczne chorobowości wymagającej hospitalizacji lub śmiertelności pacjentów z marskością wątroby poddanych leczeniu schematem BOC + PR. [230]

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, od kwietnia 2013 roku, BOC znajduje się na liście leków pod szczególnym nadzorem ze względu na status nowowprowadzonej substancji aktywnej. Wyniki prac komitetu PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) wskazują na zależność pomiędzy stosowaniem BOC a wystąpieniem poniższych działań niepożądanych (co uwzględniono w ChPL oraz ulotce dla pacjenta):

- pancytopenia oraz agranulocytoza przy terapii skojarzonej (BOC + PR),
- zespół Stevensa–Johnsona,
- obecność zaawansowana choroba wątroby, niska liczba płytek krwi lub hipoalbuminemia (sprzyjają występowaniu poważnych komplikacji),
- interakcje typu lek–lek: amlodypina i inni antagoniści kanału wapniowego.
- ponadto nie zaleca się równoczesnego stosowania BOC z doksazosyną lub tamsulozyną. [238–242]

PEG IFN α –2a/2b

Na stronie URPL opublikowano komunikaty bezpieczeństwa dla PEG IFN α –2b o wprowadzeniu nowego wstrzykiwacza Clearclick przez firmę MSD (04.12.2013 roku) oraz wycofania gazików

dołączonych do produktu leczniczego PegIntron na podstawie podejrzania o skażenie (10.02.2011 roku). Dla PEG IFN α -2a nie podano na URPL żadnych komunikatów. [243, 244]

Na stronie FDA nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania PEG IFN α -2a/2b, a na stronie MHRA podano komunikat tylko dla PEG IFN α -2a o treści, iż równoległe przyjmowanie telbuwidyny i PEG IFN α -2a sprzyja neuropatii obwodowej i pacjenci, którzy obserwują jej objawy powinni niezwłocznie przerwać przyjmowanie obu leków. [245]

W ramach programu „Yellow Card Scheme”, nadzorowanego przez MHRA, zarejestrowano 4133 działań niepożądanych, w tym 82 przypadki śmiertelne na podstawie 1387 zgłoszeń dobrowolnie nadsyłanych przez pacjentów lub pracowników służby zdrowia dotyczących obserwowanych działań niepożądanych podczas stosowania produktów leczniczych IntronA (PEG IFN α -2b), Pegasys (PEG IFN α -2a), PegIntron (PEG IFN α -2b) oraz Roferon-A (IFN α -2a) na przestrzeni lat 1986–2014. Działania niepożądane zestawiono według klasyfikacji układowo–narządowej:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: 289/4133 oraz 1 zgon,
- zaburzenia serca: 61/4133 oraz 10 zgonów,
- wady wrodzone: 5/4133,
- zaburzenia ucha i błędnika: 17/4133,
- zaburzenia endokrynologiczne: 58/4133,
- zaburzenia oka: 114/4133,
- zaburzenia żołądka i jelit: 510/4133 oraz 1 zgon,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 467/4133 oraz 15 zgonów,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 59/4133 oraz 7 zgonów,
- zaburzenia układu immunologicznego: 26/4133,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 188/4133 oraz 7 zgonów,
- urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem: 62/4133 oraz 3 zgony,
- badania diagnostyczne: 312/4133,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 92/4133 oraz 2 zgony,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 125/4133,
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: 20/4133 oraz 2 zgony,
- zaburzenia układu nerwowego: 399/4133 oraz 10 zgonów,
- zaburzenia ciąży: 11/4133 oraz 2 zgony,
- zaburzenia psychiczne: 429/4133 oraz 5 zgonów,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: 77/4133 oraz 4 zgony,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: 21/4133,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 199/4133 oraz 11 zgonów,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 478/4133,
- okoliczności społeczne: 7/4133,
- procedury medyczne i chirurgiczne: 67/4133 oraz 2 zgony,
- zaburzenia naczyniowe: 67/4133 oraz 2 zgony. [231, 246]

Na stronie EMA znajduje się informacja, iż CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) przychyliła się do sugestii komitetu PRAC w sprawie dodania do ChPL PEG INF α -2a oraz ulotki dla pacjenta informacji o niepożądanym działaniu (przebarwienie języka) oraz konieczności monitorowania poziomu glukozy. Dla PEG INF α -2b nie znaleziono na stronie EMA komunikatów lub alertów bezpieczeństwa. [247]

RBV

Na stronach URPL, MHRA oraz FDA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania rybawiryny. Na stronie EMA opublikowano informację z dnia 20.02.2014 roku, iż schemat PEG IFN + RBV może prowadzić do przebarwienia języka i należy tę informację podać w ChPL oraz ulotce pacjenta. Ponadto, wszystkie produkty lecznicze oparte na RBV powinny uwzględniać informację o następujących działaniach niepożądanych: szumy uszne, niedociśnienie, zapalenie naczyń oraz niedokrwienie naczyniowo-mózgowe. [248]

12.2. Działania niepożądane uwzględnione w ChPL

Poniżej przedstawiono działania niepożądane w podziale na częstość ich występowania raportowane w Charakterystykach Produktu Leczniczego (Tabela 60) dla DCV, TVR, BOC, PEG IFN α oraz RBV.

Tabela 60.
Działania niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DCV, ASV, SOF, TVR, BOC, PEG IFN i RBV [61, 80–86]

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznana
DCV [61]	ból głowy, nudności, zmęczenie	niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, depresja, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni, drażliwość	brak danych	brak danych	brak danych
TVR [82]	niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd, wysypka	kandydoza jamy ustnej, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku	dna moczanowa, retinopatia, zapalenie odbytnicy, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), pokrzywka, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, azotemia przednerkowa z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek	zespół SJS, TEN, rumień wielopostaciowy	brak danych
BOC [81]	ból głowy, dreszcze, gorączka, mdłości (nudności), objawy grypopodobne, zawroty głowy, spadek energii, bezsenność, słaby apetyt, spadek masy ciała, duszności, kaszel, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, dziwny smak, sucha skóra, swędzenie, wysypka, wypadanie lub przerzedzenie włosów, nadmierne osłabienie, bolesne, opuchnięte stawy, bóle mięśni niezwiązane z wysiłkiem fizycznym, biegunka, wymioty, uczucie łęku, uczucie głębokiego	drżenie, omdlenia, trudności w oddychaniu, pragnienie, trudności w zasypianiu, pulsujący ból głowy, ogólnie złe samopoczucie, uczucie wirowania, suchość oczu, dzwonienie w uszach, zmiany widzenia, ból w jamie ustnej, ból zębów, ból przy przełykaniu, krwawienie z nosa, zatłany nos, zmiany węchu, bolesne i wypukłe plamy w jamie ustnej, silne pragnienie połączone z suchością błon śluzowych w jamie ustnej lub suchą skórą, obrzęk tarczycy, szyi lub krtani, niedoczynność tarczycy, owrzodzenie lub obrzęk w jamie ustnej, uczucie pieczenia na języku, uczucie napięcia lub pełności w nosie, policzkach i za oczami – czasem z pulsującym bólkiem, gorączką lub zatłakaniem nosem (zapalenie zatok), opryszczka wargowa, mrowienie lub drętwienie skóry, zmniejszone uczucie lub zmysł dotyku, wysypka skórna,	uczucie oszołomienia, zapalenie stawów, zwiększona skłonność do krwawień, obrzęk węzłów chłonnych szyi, pachy lub krocza, silny piekący lub kłujący ból, nadwrażliwość na światło, dźwięk, odczuwanie oraz smak, cukrzyca, różowe oczy, ból oczu, głuchota, niedosłuch, obrzęk wokół powiek, zwiększone łzawienie, wyciekanie wydzieliny z uszu lub oczu, nieprawidłowe uczucie wokół oczu, czerwona plama na białku oka, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, chryпка, suchość gardła lub w jamie ustnej, bolesne lub krwawiące dziąsła, nadwrażliwość zębów lub ból zębów, obrzęk języka, przebarwienie lub	Problemy z oddychaniem i przełykaniem, guz tarczycy, zakażenie krwi, obrzęk lub grudki w narządach ciała, choroba, która może prowadzić do rosnącego paraliżu mięśni, choroba mózgu objawy mogą obejmować ból głowy i gorączkę, paraliż części ciała, sztywność karku lub nadwrażliwość na światło, ból uszu, zaczernienie skóry, skórne infekcje bakteryjne, problemy z trawieniem, wymiotowanie krwią, wymioty, biegunka oraz silne bóle w prawym podżebrzu, spadek ilości nasienia, zmiany nastroju, uczucie, jakby życie rozpadało się na kawałki,	Częstość nieznana ciężka postać wysypki, której może towarzyszyć gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmiany czynności wątroby, nerek lub płuc, zespół DRESS, zespół SJS

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
	smutku lub poczucie braku własnej wartości (depresja), uczucie podrażnienia, napięcia i niepokoju, niedokrwistość, neutropenia,	plamista wysypka skórna, zaczerwienienie skóry, czerwona, wypukła wysypka skórna, czasem z pęcherzami wypełnionymi ropą, gorąca, tkliwa i zaczerwieniona skóra, czasem z gorączką i dreszczami, zwiększona potliwość, choroba skóry z grubymi plamami zaczerwienionej skóry – często ze srebrzystymi łuskami, skurcze mięśni, uczucie zmęczenia, osłabienie mięśni, uczucie zimna, bóle pleców, bóle szyi, ból ramion lub nóg, ból brzucha i w górnej prawej części brzucha lub pleców, uczucie pieczenia w żołądku, rozstrój żołądka, uczucie wzdęcia, bekanie, wzdęcia, zaparcia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, spadek pożądania, trudności w uzyskaniu lub utrzymaniu erekcji, zmiany nastroju, uczucie pobudzenia, utrata pamięci, trudności z koncentracją, trudności w oddychaniu, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, uczucie ciężaru na klatce piersiowej, łącznie z trudnościami w oddychaniu lub sapaniem, szybkie lub nierówne tętno, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, wysoki poziom glukozy we krwi, wysoki poziom triglicerydów we krwi, wysoki poziom kwasu moczowego we krwi, pancytopenia, agranulocytoza	owrzodzenie języka, powstawanie pryszczu wokół języka, silny ból przy przełykaniu, ból w klatce piersiowej w pobliżu płuc, ból w klatce piersiowej nasilający się przy głębokim wdechu, niekontrolowane ślinienie, nadczynność tarczycy, pokrzywka, otwarte owrzodzenie, nietolerancja na ciepło, wyraźne zaczerwienienie twarzy, błądosc twarzy, żółta skóra, wysypka z powodu słońca, nieprawidłowe gojenie ran, ból, drętwienie, mrowienie lub kłucie, zakrzepy w żyłach, zimne ramiona lub nogi, bolesne zapalenie stawów, najczęściej stopy (dna moczaniowa), ból w podbrzuszu, zapalenie trzustki, bolesne oddawanie moczu, uczucie pieczenia lub trudności z oddawaniem moczu, kilkukrotne oddawanie moczu w nocy, świąd odbytnicy, trudności w oddawaniu stolca lub przebarwienia stolca, częstsze oddawanie stolca, krwawienie z odbytnicy, brak miesiączki, nasilone lub długotrwałe krwawienie menstruacyjne, krwawienie z macicy, gniew, wroga postawa lub zachowanie, chęć zadania krzywdy innym, problemy z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, nieprawidłowe zachowanie, uczucie splątania, myśli samobójcze, nagły silny lęk lub niepokój, uczucie bycia prześladowanym, trudności z rozwiązywaniem problemów, ból kości, miejscowy lub rozprzestrzeniony ból, zapalenie płuc, nieprawidłowe lub przyspieszone tętno, choroba serca spowodowana zmniejszonym	omamy, myśli samobójcze, próby samobójcze, mania na przemian z uczuciem głębokiego smutku lub poczuciem braku własnej wartości, duszności podczas leżenia, ciężkie infekcje płucne, np. zapalenie płuc, ostry ból w klatce piersiowej, nasilający się podczas oddychania, ból za mostkiem, rozprzestrzeniający się na szyję i ramiona, atak serca, bezdech, zakrzepy krwi w nogach lub ramionach, zmniejszone dopływ krwi do niektórych części mózgu (np. zawroty głowy, podwójne widzenie lub obustronne osłabienie ciała),	

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
			przepływem krwi w sercu, niskie stężenie potasu we krwi, wysoki poziom wapnia we krwi		
PEG IFNα [83, 84]	zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, Wymioty, nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, astenia, drażliwość, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała	zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, Agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, 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,	nadwrażliwość na leki, cukrzyca, hipertrójglicerydemia, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, psychoza, omamy, napady paniki, neuropatia, neuropatia obwodowa, wysiękowe zapalenie siatkówki, ból ucha, zawał mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej, ból kości, osłabienie mięśni, uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zakażenie płuc, zakażenia skóry, nowotwór wątroby, utrata słuchu, nadciśnienie, zaburzenia czynności wątroby	sarkoidoza, cukrzycowa kwasica ketonowa, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, drgawki, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, wylewy do siatkówki, retinopatie, zamknięcie tętnicy siatkówkowej, zamknięcie żyły siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk plamki żółtej, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, arytmia, zapalenie osierdza, zapalenie naczyń, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, sarkoidoza skóry, rabdomioliza, zapalenie mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów, martwica w miejscu wstrzyknięcia zakażenie serca, zakażenie ucha zewnętrznego, ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, samobójstwa, zaburzenia psychotyczne, śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzewego, zawał mięśnia serca, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdza i zapalenie mięśnia sercowego, krwotok mózgowy i zapalenie naczyń, wrzód żołądka, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby, zapalenie mięśni	Bardzo rzadko niedokrwistość aplastyczna, krwawienie naczyniowomózgowe, niedokrwienie naczyniowomózgowe, encefalopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, śródmiąższowe choroby płuc wrzodzące zapalenie okrężnicy zespół SJS, TEN, rumień wielopostaciowy utrata wzroku Częstość nieznaną aplazja czerwonych krwinek, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja i reakcje anafilaktyczne ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie, samoistna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, toczeń rumieniowaty układowy, Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, mania, porażenie nerwu twarzewego, mononeuropatie, surowicze odwarstwienie siatkówki, wysięk osierdziowy, przebarwienie języka stan maniakialny, i zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze, udar, obwodowe niedokrwienie, poważne uszkodzenie mięśni i bół.

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
		<p>hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, bóle, piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie</p>			
		<p>zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie polykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone</p>	<p>zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry, nowotwór wątroby, sarkoidoza, zapalenie tarczycy, cukrzyca, odwodnienie, myśli samobójcze, omamy, gniew, neuropatia obwodowa, krwotok do siatkówki, utrata słuchu, nadciśnienie, świszczący oddech, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie czerwieni warg, zapalenie dziąseł, zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego, pancytopenia, anafilaksja, toczeni rumieniowaty układu, reumatoidalne zapalenie stawów, samobójstwa, zaburzenia psychotyczne, śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzewego, nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdza, krwotok mózgowy, śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej, wrzód trawienny, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie dróg</p>	<p>Bardzo rzadko niedokrwistość plastyczna samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa, utrata wzroku, TEN, zespół SJS, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy</p> <p>Częstość nieznaną wybiórcza aplazja układu czerwionokrwinkowego, odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, zespół Vogta-Koyanagi-Harada, stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze, ciężkie rozwarstwienie siatkówki, rabdmioliza, zaburzenie czynności nerek, zespół nerczycowy</p>
RBV [85, 86]	<p>niedokrwistość, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość</p>				

Lek	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) / Częstość nieznana
		pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, impotencja osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo- szkieletowe, skurcze mięśniowe, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała		żółciowych, stłuszczenie wątroby, zapalenie mięśni, przedawkowanie leku	

ALP – alkaliczna fosfataza; GTP – gamma-glutamylotranspeptydaza; DRESS – osutka polekowe z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); SJS – ciężka reakcja skórna, obejmująca tworzenie się zmian pęcherzowych na skórze lub łuszczenie się skóry (ang. *Stevens–Johnson syndrome*), TEN – martwica toksyczno- rozplywna naskórka (ang. *Toxic epidermal necrolysis*)

13. WNIOSKI

13.1. Skuteczność terapii

13.1.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Porównanie bezpośrednie

W porównaniu bezpośrednim u pacjentów nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b wykazano znamiennej statystycznie przewagę 24-tygodniowej terapii schematem z daklataswirem w skojarzeniu z innym lekiem doustnym (ASV) nad terapią trójlekową opierającą się na TVR w skojarzeniu z PR (Chayama 2014). W grupie leczonej schematem z daklataswirem odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną wynosił 89%, podczas gdy w ramieniu kontrolnym 62%, co odpowiadało 26-procentowej różnicy. Analiza w podgrupach wykazała, że różnica pomiędzy schematami zwiększała się wraz ze stopniem włóknienia wątroby od 7% w podgrupie F0 do 69% w podgrupie F4, co wynikało przede wszystkim ze spadku wskaźnika SVR w grupie kontrolnej. W populacji docelowej obejmującej pacjentów ze stopniem włóknienia wątroby co najmniej F2 trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 92% chorych leczonych schematem z daklataswirem oraz tylko 51% osób leczonych terapią trójlekową.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na brak bezpośredniego porównania daklataswiru z pozostałymi opcjami terapeutycznymi przeprowadzono porównanie pośrednie bez stosowania wykazując, że schematy oparte na DCV cechują się wyższą skutecznością niż pozostałe oceniane interwencje. W grupie nieleczonej uprzednio przeciwwirusowo zastosowanie schematu z daklataswirem w terapii dodanej do innego leku doustnego przyczyniało się do uzyskania SVR u około 90%, podczas gdy w grupach otrzymujących pozostałe terapie było niższe i wynosiło 73-78% w przypadku TVR, 65% w przypadku BOC oraz 51% w grupie leczonej terapią dwulekową.

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność schematów opartych na daklataswirze była niezależna od stopnia włóknienia wątroby, w tym również u pacjentów z marskością wątroby.

13.1.2. Pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni PR

Porównanie bezpośrednie

Nie odnaleziono badań, w ramach których przeprowadzono porównanie bezpośrednie dla terapii daklataswirem w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV z komparatorami.

Porównanie pośrednie

W populacji pacjentów nieskutecznie leczonych terapią dwulekową (PR) z powodu zakażenia HCV GT1b skuteczność daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym była wysoka i pozwoliła na uzyskanie SVR średnio u 82% pacjentów. Najwyższa skuteczność schematu opartego na DCV odnotowano wśród pacjentów po nawrocie choroby (96%), podczas gdy odsetek osób uzyskujących SVR był niższy w podgrupie chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie PR i wynosił 80% dla obu podgrup.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że skuteczność wszystkich ocenianych komparatorów była niższa niż skuteczność schematów zawierających daklataswir. Stosowanie terapii trójlekowej pozwoliło uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie u 65% chorych stosując terapię trójlekową opartą na BOC oraz u 71% pacjentów, którzy zastosowali terapię opartą na TVR.

Skuteczność daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym u chorych bez marskości wątroby, niezależnie od rodzaju wcześniej uzyskanej odpowiedzi na terapię PR, także u chorych z marskością wątroby, którzy uzyskali częściową lub całkowity brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR była zbliżona do poziomu skuteczności uzyskanej w populacji ogólnej.

13.1.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii interferonem

W populacji pacjentów z HCV GT1b z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu skuteczność daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV była wysoka i pozwoliła na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u 84% pacjentów. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 94% chorych z brakiem tolerancji dla interferonu oraz u 85% pacjentów z przeciwwskazaniami do jego stosowania. Skuteczność komparatora, terapii objawowej, wyrażona jako SVR wynosiła 0%.

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność schematów opartych na DCV utrzymywała się na wysokim poziomie niezależnie od stopnia włóknienia wątroby, w tym również u najbardziej obciążonych pacjentów z marskością wątroby.

13.2. Bezpieczeństwo terapii

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że w grupie DCV + ASV istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu TVR + PR było ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń powodujących zaprzestanie terapii, anemii, wysypki, wymiotów, nudności, gorączki czy obniżenia apetytu.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV można określić jako dobry. Zdarzenia niepożądane powodowane przez ocenianą interwencję miały charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały zmęczenie, ból głowy, nudności, biegunka, zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz zwiększenie stężenia ALT. Należy zwrócić uwagę, że te same zdarzenia, aczkolwiek z wyższą częstością raportowano w badaniach dotyczących komparatorów tj. (TVR/BOC + PR, PR). Ponadto terapie dwulekowe (PR) oraz trójlekowe (BOC lub TVR dodany do PR) związane są z innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak anemia, wysypka i świąd, a także zdarzeniami z zakresu objawów psychicznych, które w przypadku terapii opartej DCV występują rzadko.

14. OPRACOWANIA WTÓRNE

W ramach poszukiwania opublikowanych opracowań wtórnych odnaleziono 5 publikacji, w których analizowano terapię opartą o daklataswir w skojarzeniu z innym lekiem doustnym o aktywności przeciwwirusowej u pacjentów z pWZW C (Tabela 61).

Tabela 61.
Opis przeglądów systematycznych dla pacjentów pWZW C zakażonych HCV GT1 lub bez restrykcji co do genotypu

Autor i rok	Tytuł/cel analizy (w j. polskim – ogólnie czego dotyczy analiza)	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Populacja (jaki genotyp, pacjenci wcześniej leczeni/nieleczeni)	Oceniane porównania*	Główne wnioski*	Ref.
Lange 2010	Systematyczny przegląd potencjalnych leków z grupy STAT-C (specyficznie celowana terapia przeciw wirusowi HCV) będących obecnie w fazie klinicznej.	Pubmed, streszczenia prezentowane na konferencjach hepatologicznych i gastroenterologicznych (w języku angielskim) Brak daty przeszukania	Pacjenci z GT1	m.in. DCV	Badanie kliniczne z wykorzystaniem wzrastającej dawki DCV wykazało gwałtowny spadek stężenia RNA wirusa HCV w początkowej fazie leczenia. Trwa oczekiwanie na badania dla DCV w skojarzeniu z innymi lekami.	[153]
Lee 2012	Identyfikacja nowych terapii pWZW C będących w fazie klinicznej.	MEDLINE (od 1948 do lipca 2011) i EMBASE (od 1948 do lipca 2011) oraz baz streszczeń konferencyjnych opublikowanych na European Association of Study of the Liver, AASLD, Digestive Disease Week oraz Asian Pacific Association for the study of the Liver. Referencje z odnalezionych badań zostały dodatkowo przeszukane ręcznie.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci >18 lat • Potwierdzone serologicznie HCV • Stosowano jedną z ocenianych interwencji • Raportowano punkty końcowe: SVR, wczesna odpowiedź wirusowa, nagła odpowiedź wirusowa, wskaźnik spadku stężenia RNA wirusa HCV 	m.in. DCV + PR, ASV + DCV, ASV + DCV + PR	<p>Dla DCV + PR u pacjentów wcześniej nieleczonych uzyskano 92% SVR (25% SVR dla PEG IFN+RBV).</p> <p>Terapia skojarzona ASV i DCV u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia skutkowałą uzyskaniem SVR na poziomie 90%.</p> <p>Schemat leczenia ASV + DCV + PR w terapii pacjentów zakażonych GT1 z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie pozwalał uzyskać SVR na poziomie 90%.</p>	[249]
EMA 2014	Raport oceniający preparat Daklinza.	<p>Wniosek składa się z informacji administracyjnych, kompletnych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych i klinicznych, na podstawie własnych testów i badań wnioskodawców i / lub literatury uzupełniającej / wspierającej określone testy lub badania.</p> <p>Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania</p>	Badania kliniczne II i III fazy: Pacjenci z HCV GT1/GT2/GT3/GT4, nieleczeni lub leczeni wcześniej, bez koinfekcji lub z koinfekcją HIV	DCV + SOF +/- RBV, DCV + ASV, DCV + PR	DCV w skojarzeniu z SOF jest w stanie zapewnić wysoce efektywną terapię u pacjentów z przewlekłym HCV GT1, oraz poprzez ekstrapolację również dla GT4. Stosowanie RBV prawdopodobnie nie jest wymagane dla optymalizacji leczenia tych dwóch genotypów. DCV wykazuje aktywność przeciwko HCV GT2 i GT3, lecz dane kliniczne nadal są niewystarczające do opracowania schematów leczenia. Terapia DCV nie wiąże się ze wzrostem częstości poważnych działań niepożądanych. DCV jest dobrze tolerowany przez pacjentów.	[138]

Autor i rok	Tytuł/cel analizy (w j. polskim – ogólnie czego dotyczy analiza)	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Populacja (jaki genotyp, pacjenci wcześniej leczeni/nieleczeni)	Oceniane porównania*	Główne wnioski*	Ref.
WHO 2014	Wniosek dla włączenia DCV do Listy Podstawowych Leków WHO (EML, <i>Essential Medicines List</i>)	Pubmed, Medline i Embase. Dodatkowo streszczenia konferencji AASLD i EASL z lat 2013–2014.	Pacjenci z HCV, głównie GT1, lecz również GT2, GT3 i GT4.	DCV + PEG IFN α + RBV, DCV + SOF, DCV + ASV, DCV + ASV + BMS-791325	Istnieją dane wysokiej jakości przemawiające za wysoką skutecznością DCV w terapii HCV. Stosowanie DCV jest bezpiecznie i dobrze tolerowane przez pacjentów.	[250]
CTAF 2014	Ocena porównawcza skuteczności klinicznej oraz jakości nowych terapii skojarzonych w leczeniu HCV G1.	Embase, Cochrane clinical trials database, Cochrane review database, DARE, the Web of Science oraz BIOSIS zostały przeszukane dla okresu 1945–10.09.2014.	Pacjenci z HCV GT1	m. in. DCV + SOF, DCV + ASV	W przypadku pacjentów wcześniej nie leczonych, terapia DCV + SOF z lub bez RBV trwająca 12 lub 24 tyg. pozwoliła na uzyskanie SVR12 u 98% chorych. Ze względu na wycofanie wniosku o ocenę terapii DCV + ASV przez FDA w raporcie nie przedstawiono wniosków dla tego schematu, zestawiając jedynie dane liczbowe w załączniku do raportu.	[251]

* ze względu na bardzo liczne porównania w kolumnie podano dane obejmujące ocenianą interwencję

15. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Zidentyfikowano tylko jedno badanie z porównaniem bezpośrednim DCV + ASV vs TVR + PR w populacji pacjentów nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b. W pozostałych analizowanych subpopulacjach dostępne są wyłącznie badania bez odpowiedniej grupy kontrolnej w związku z powyższym konieczne było wnioskowanie pośrednie metodą jakościową.
2. W badaniach klinicznych głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna, która należy do zastępczych parametrów oceny skuteczności, jednakże jest powszechnie uznawana za właściwy parametr do oceny skuteczności terapii w pWZW C, gdyż w sposób wiarygodny odzwierciedla usunięcie HCV RNA z organizmu pacjenta. Ponadto wykazano związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka powikłań odległych pWZW C takich jak HCC.
3. W poszczególnych badaniach dostępny były dane dotyczące SVR po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Ze względu na wysoką korelację pomiędzy SVR12 i SVR24 w przypadku braku wyników odnośnie SVR24 w analizie uwzględniano SVR12.
4. Dostępne tylko jedno badanie raportujące skuteczność terapii daklataswirem w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w warstwach odnośnie do stopnia włóknienia wątroby.
5. Badania dostępne dla schematów opartych o daklataswir przeprowadzone były metodą otwartej próby, co stwarza ryzyko błędu detekcji.
6. W odniesieniu do jednego badania opublikowano wyłącznie wyniki w postaci doniesienia konferencyjnego, co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania.

16. DYSKUSJA

Szacuje się, że u około 200 000 dorosłych Polaków występuje przewlekłe zakażenie HCV wymagające diagnozy i rozpoczęcia leczenia, jednakże tylko około 10%–15% osób jest świadoma choroby. [16, 34] Spośród 6 genotypów HCV w Polsce dominuje genotyp 1 (GT1), pozostałe występują rzadziej, a zakażenia HCV o genotypie 5 nie odnotowano dotychczas w Polsce. [3, 9, 14] Ponadto, w populacji pacjentów zakażonych GT1 dominuje podtyp 1b HCV (97,5% GT1b spośród wszystkich osób zakażonych HCV GT1). [10] Zakażenie HCV w postaci przewlekłej ma charakter progresywny. [11, 27] Na skutek toczącego się stanu zapalnego uruchamiającego proces włóknienia dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego (HCC), a w konsekwencji do zgonu pacjenta. [19, 21, 29] **Podstawowym sposobem leczenia pWZW C jest skuteczna eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenazy, czyli eradykacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe.** [21] Odzwierciedleniem skuteczności jest niewykrywalny poziom HCV RNA we krwi chorego w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu terapii, czyli uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Terapie obecnie dostępne w Polsce pozwalają na trwałe wyleczenie od 50% do nie więcej niż 80% chorych. Ponadto obecnie stosowane terapie są uciążliwe (konieczność podskórnego stosowania interferonu), wymagają długiego czasu stosowania oraz powodują często wiele różnych zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym konieczne staje się zapewnienie dostępu do skutecznej i obciążonej mniejszą liczbą działań niepożądanych terapii. Taką terapią jest leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1b oraz z włóknieniem wątroby odpowiadającym zaawansowaniu $\geq F2$ w skali 5-stopniowej (F0–F4). W ramach analizy klinicznej wydzielono populacje pacjentów uprzednio nieleczonych, uprzednio leczonych nieskutecznie PEG INF i RBV, a także chorych z przeciwwskazaniami do stosowania INF α lub u których wystąpiła nietolerancja tego leku. Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą terapie obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. W ramach tego programu podstawową terapią dla pacjentów z HCV jest terapia dwulekowa oparta na IFN (pegylowanym, rekombinowanym lub naturalnym) w skojarzeniu z RBV (schemat PR). Terapie trójlekowe BOC/TVR + PR są refundowane w zawężonej populacji, u osób z GT1 powyżej 18 roku życia ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a uprzednio leczonych nieskutecznie oraz uprzednio nieleczonych z genotypem RS 12979860 IL28 TT. [76]

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]. W jego wyniku zidentyfikowano 25 badań klinicznych, w tym 7 badań oceniających daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV. Pozostałe badania dla komparatorów obejmowały terapie trójlekowe (TVR/BOC + PR) oraz dwulekową (PR). Zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, w ramach którego bezpośrednio porównano schemat DCV24 + ASV24 z terapią trójlekową TVR12 + PR24 w populacji pacjentów z zakażeniem HCV GT1b uprzednio nieleczonych z powodu zakażenia HCV. Pozostałe prace dotyczące daklataswiru przeprowadzono bez właściwej grupy kontrolnej (całkowity brak grupy kontrolnej lub kontrola stosowała schematy zawierające daklataswir), dlatego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą analityczną (statystyczną). W związku z powyższym przeprowadzono porównanie jakościowe polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników.

W populacji pacjentów zakażonych HCV GT1b, dotychczas nieleczonych z powodu pWZW C, bezpośrednio porównanie przeprowadzone w badaniu Chayama 2014 wykazało istotną statystycznie przewagę schematu DCV24 + ASV24 nad TVR12 + PR24 pod względem odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (89% vs 62%, RB = 1,43, 95%CI [1,22; 1,68]; NNT = 4 [3; 7]). Przewaga DCV24 + ASV24 nad TVR12 + PR24 była jeszcze większa w populacji docelowej obejmującej chorych ze włókniem wątroby w stopniu $\geq F2$ (92% vs 51%, RB = 1,81; 95%CI [1,37; 2,39]; NNT = 3 [2; 4]). Przeprowadzone jakościowe porównanie pośrednie potwierdziło przewagę terapii opartej na DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV nad ocenianymi komparatorami. W grupie otrzymującej terapię opartą na daklataswirze SVR uzyskiwało średnio około 90% chorych z HCV GT1b, podczas gdy terapie trójlekowe pozwoliły na uzyskanie SVR u 65% (BOC + PR) do 78% (TVR + PR), natomiast terapia dwulekowa PR cechowała się około 50-procentową skutecznością.

Także w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych schematem PR porównanie jakościowe wykazało przewagę terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym nad ocenianymi komparatorami. W grupie badanej SVR uzyskało średnio 82% chorych z HCV GT1b, natomiast terapie trójlekowe pozwoliły na uzyskanie SVR u 65% (BOC + PR) i 71% (TVR + PR) pacjentów.

Dostępne są także dane dla chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii opartej na interferonie, którzy obecnie w Polsce nie mają możliwości zastosowania terapii anty HCV ze względu na fakt, że interferon jest obecny w każdej z dostępnych opcji leczenia. Wobec powyższego ta grupa chorych pozostaje obecnie wyłącznie na terapii objawowej, całkowicie nieskutecznej w odniesieniu do szansy uzyskania SVR. Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badania kliniczne wskazują, że zastosowanie w tej grupie chorych daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym pozwoliło na uzyskanie SVR u 84% pacjentów, przy czym uzyskanie trwałej

odpowiedzi wirusologicznej było możliwe u 94% chorych z brakiem tolerancji dla interferonu oraz u 85% pacjentów z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Skuteczności daklataswiru w zależności od stopnia włóknienia wątroby została zaprezentowana tylko w jednej pracy (Chayama 2014). Wykazano w niej, że wraz ze wzrostem włóknienia wątroby maleje odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie kontrolnej (TVR + PR), natomiast skuteczność schematu DCV + ASV nie ulegała zmniejszeniu. W grupie pacjentów z niskim stopniem włóknienia (F0–F1) skuteczność terapii opartej na daklataswirze wynosiła 86%, podczas gdy w populacji docelowej (F2–F4) numerycznie była wyższa (92%), aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby nie jest możliwe wnioskowanie czy istnieje zależność pomiędzy stopniem włóknienia wątroby a odpowiedzią na leczenie daklataswirem. Skuteczność schematu TVR + PR była najwyższa u pacjentów w stopniu F0–F1, natomiast znacznie niższa u chorych z zaawansowanym włóknieniem F2–F4 (71% vs 51%). W pozostałych badaniach nie odnaleziono danych umożliwiających na ocenę skuteczności terapii w zależności od stopnia włóknienia wątroby, dlatego przyjęto że wyniki odnoszące się do populacji ogólnej odpowiadają populacji docelowej. Założenie takie ma charakter konserwatywny, gdyż najpewniej zawyża skuteczność komparatorów, pozostając przy tym bez wpływu (lub zaniżając) efekty terapii z zastosowaniem daklataswiru.

W analizie klinicznej nie znaleziono dowodów, aby skuteczność DCV uzależniona była od marskości wątroby. W subpopulacjach chorych z marskością odsetek pacjentów z SVR był zbliżony, jak w populacji ogólnej. Obserwacje z niniejszej analizy potwierdza analiza zbiorcza dla badań 2. i 3. fazy obejmujących całkowicie doustne schematy opierające się na DCV, w której wykazano, że różnice w skuteczności pomiędzy grupami chorych bez marskości oraz z marskością w wątroby nie przekraczały 6% (Jensen 2014). [252]

Wytyczne polskie (PGE) oraz europejskie (EASL) nie zalecają genotypowania IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii, ponieważ proces ten ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych. [16, 26] Dlatego też niniejsza analiza nie była ukierunkowana na ocenę wyników w warstwach w zależności od genotypu IL28B (CC, CT, TT). Tym niemniej ze względu na fakt, że w populacji osób nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia trójlekowa stosowana tylko w zawężonej grupie chorych z IL28B TT, przeprowadzono krótką analizę dostępnych danych. W badaniach dla DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym odsetki pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną były zbliżone w subpopulacjach chorych z IL28B CC oraz IL28B innym niż CC (*non-CC*), co potwierdza, że leki DAA stosowane w terapiach bezinterferonowych są skuteczne niezależnie od genotypu IL28B. [157, 165, 194]

Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV wydaje się być korzystniejszy od aktualnie refundowanych terapii. W bezpośrednim porównaniu z terapią trójlekową opartą na TVR wykazano, że w grupie DCV + ASV istotnie statystycznie niższe było ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń niepożądanych powodujących zaprzestanie terapii, anemii, wysypki, wymiotów, nudności, gorączki

czy obniżenia apetytu. Podobne wyniki zaobserwowano w ramach przeprowadzonego porównania jakościowego z pozostałymi komparatorami – zdarzenia niepożądane opisane powyżej występowały znacznie rzadziej w grupach pacjentów stosujących terapię opartą na DCV w porównaniu z chorymi stosującymi terapie zawierające oceniane komparatory. Co więcej, zdarzenia niepożądane powodowane przez ocenianą interwencję miały charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały m.in. zmęczenie, ból głowy, nudności i biegunka, podczas gdy w przypadku terapii opartych na interferonach oprócz ww. dolegliwości stosunkowo często raportowano takie zdarzenia niepożądane jak: anemia, neutropenia, wysypka, świąd, a także zdarzenia z zakresu objawów psychicznych.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie klinicznej są spójne z wnioskami pochodzącymi z odnalezionych opracowań wtórnych (Lee 2012, EMA 2014, WHO 2014, CTAF 2014). W większości z nich wskazywano na wysoką skuteczność schematów zawierających DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV, która mieściła się w przedziale od 90% do 98% w zależności od schematu. W opracowaniach wtórnych zwracano także uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz jej dobrą tolerancję przez pacjentów. [138, 249–251]

Pacjenci, którzy ukończyli badania kliniczne dotyczące daklataswiru w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV są obserwowani w ramach badania ukierunkowanego na długoterminową ocenę efektów terapeutycznych (Reddy 2014), do którego kwalifikowano chorych niezależnie od wcześniejszej historii leczenia stosujących m.in. całkowicie doustne schematy leczenia (DCV + SOF +/- RBV, DCV + ASV). Według danych aktualnych na lipiec 2014 roku mediana czasu trwania *follow-up* mierzona od pomiaru SVR12 wynosiła 89 tyg. dla chorych stosujących DCV + SOF +/- RBV oraz 62 tyg. dla chorych leczonych schematem DCV + ASV. Trwała odpowiedź wirusologiczna SVR12 uzyskana po zakończeniu terapii, została utrzymana w trakcie ostatniej wizyty w ramach *follow-up* u wszystkich 71 osób leczonych schematem DCV + SOF +/- RBV, a także 345 spośród 346) osób stosujących schemat DCV + ASV. [253]

Podsumowując, terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w populacji chorych z HCV GT1b jest terapią zapewniającą wysoki wskaźnik trwałych wyleczeń określonych wynikami SVR, przy dobrym profilu bezpieczeństwa, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby, obecności/nieobecności wyrównanej marskości wątroby, wcześniejszej terapii (pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni nieskutecznie terapią z interferonem), wyjściowych wartości HCV RNA, genotypu IL28B jak również wieku i płci. Oceniana interwencja jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia pWZW C w Polsce, mającego istotne znaczenie zarówno epidemiologiczne, jak i kliniczne. Zastosowanie ocenianej terapii pozwoli na obniżenie stężenia czynnika chorobotwórczego poniżej progu detekcji, a dzięki temu przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych, poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zakażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

17. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 62.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 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. 8.3.1, 8.3.2, 9.1, 21.1, 21.3	Str. 90–91, 94–100, 179–185, 186–213
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	Str. 17–32
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 7	Str. 59–83
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 9, 21.1	Str. 94–112, 179–185
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 8.2	Str. 84–89
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 14	Str. 146–148
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 8.2, 9.2, 21.3	Str. 84–89, 100–112, 186–213
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 7.1, 8.2	Str. 59–61, 84–89
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 8.2	Str. 84–89
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 9	Str. 94–112
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 21.1	Str. 179–185
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 9.1	Str. 94–100
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 21.3	Str. 186–213
13. 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. 10, 11, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7	Str. 113–130, 214–252
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 12.1	Str. 131–137
§ 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.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

18. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
3. Andrzej Szczekliki, Piotr Gajewski. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne*.
4. WHO. ICD-10 Classification. Code B18.2. Version:2015. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/B15-B19> (18.12.2014).
5. Medycyna Praktyczna. Interna - ostre WZW typu C. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.1.3>. (16.2.2015).
6. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, i in. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(43):15992–16013.
7. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58(3):413–421.
8. Juszczyk J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C - podstawowe fakty: od rozpoznania do leczenia. *VOICE*. 2009; 19(1):3–9.
9. Państwowa Inspekcja Sanitarna. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV. HCV- klinika, diagnostyka, leczenie. http://www.powiatnidzicki.pl/dopobrania/zdrowie/profilaktyka/hcv/kil_hcv.pdf (6.2.2015).
10. Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. Viral Hepatitis C - Introduction. https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Disease_ID=F90D3628-F21C-41B8-873E-FFF82A8AF4C&GDL_DC_ID=9AA60584-3607-4D15-A459-BD3F67A3A4A7 (20.2.2015).
11. Wytyczne WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
12. WHO. Global Alert and Response. Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> (6.2.2015).
13. Caraballo Cortes K, Radkowski M. Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Postępy mikrobiologii*. 2011; 50(2):131–139.
14. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotype in Poland. *Przegląd epidemiologiczny 2013*. 67(1):11–16.
15. Medycyna Praktyczna. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/show.html?id=107828> (9.2.2015).
16. Polska Grupa Ekspertów HCV. Wytyczne PGE HCV 2014. <http://www.choroby-zakazne.pl/uploads/HCV%20PGE%202014%20-%20FINAL.pdf> (9.1.2015).
17. Diagnostyka laboratoryjna medyczne. Serologiczne i molekularne badania w WZW C. http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki_plakaty/ulotki_lekarz/Przegląd_Badan_w_diagnostyce_watroyby.pdf (12.2.2015).
18. Rekomendacje Grupy Roboczej: Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Polskie Towarzystwo Wirusologiczne, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polska Grupa Ekspertów HCV. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/01_HCV%20z%20okladka.pdf.
19. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, i in. Hepatology 2014 A clinical Textbook. http://www.liver.ca/files/Professional_Education_Partnerships/Information_Resources_for_HCP/Hepatology_2014_-_A_Clinical_Textbook.pdf.
20. Hepatitis C Online. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all> (12.2.2015).
21. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hbv.pl%2Ftekstowe%2Fwlokniecie_watroyby.doc&ei=aG_YVJSyMYOeygO18IHQAQ&usq=AFQjCNH6I oTSfZAnu26d9L3y4IcvD9xKMA (9.2.2015).

22. Gietka JA. Wykorzystanie prostych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby w kwalifikacji do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 27-34; 65(1):2011.
23. Swan T. Hepatitis C Virus (HCV) and HIV/HCV Coinfection: A Critical Review of Research and Treatment Volume I: Clinical Science - TheBodyPRO.com. <http://www.thebodypro.com/content/art33809.html> (14.5.2014).
24. Dan Longo, Anthony Fauci. Harrison. Gastroenterologia i hepatologia. tom I, II. <http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20ksiazek/Harrison%20Gastroenterologia%20i%20hepatologia/Harrison%20gastroenterologia%20i%20hepatologia%20roz%2039.pdf> (18.12.2014).
25. BioPredictive-FibroTest for HCV. Praktyka FibroTestu w WZW typu C. http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/view?set_language=pl (25.2.2015).
26. Wytyczne EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
27. Hepatitis C Online. Natural History of Hepatitis C Infection. <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all> (12.2.2015).
28. Magdalena Władysiuk, Patrycja Jaros, Jan Kobiński, i in. Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia. http://www.gwiazdanadziei.pl/download/Raport_systemowy_WZW_typu_C.pdf.
29. Treatment action group. Natural History of Hepatitis C. <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/TAGHCV04-V1CH02.PDF> (12.2.2015).
30. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Podstawowe wskazania do przeszczepu wątroby u dorosłych. http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/rekomendacje_pth_do_oltx.pdf (16.2.2015).
31. Oliveira Andrade L., D'Oliveira A, Parana R. Association Between Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840947/> (13.2.2015).
32. Medycyna Praktyczna. Gastrologia dla lekarzy. Wytyczne i artykuły przeglądowe. <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=83264> (16.2.2015).
33. Hanafiah M., Groeger J, Flaxman AD, i in. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 57(4):1333–1342.
34. Parda N, Henszel Ł, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2012. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2014; 68(2):265–269.
35. Mazurek J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2001; 55(2):325–328.
36. Bielak A. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2001 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2003; 57(1):125–128.
37. Kuszewski K, Czarkowski M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58(1):131–137.
38. Czarkowski M., Kuszewski K. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59(2):303–308.
39. Czarkowski M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(3):481–486.
40. Rosińska M, Czarkowski M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; 61(2):281–286.
41. Bobel D, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62(2):325–331.
42. Laskus I, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(2):251–254.
43. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; 64(2):245–250.
44. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011; 65(2):265–269.
45. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2010 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(2):287–292.
46. Rosińska M, Parda N, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67:247–251.
47. CDA. The Center for Disease Analysis - Global Prevalence Maps - HCV 2013. <http://www.centerforda.com/HepC2013a/HepMap.html> (19.12.2014).
48. Juszczak J, Baka-Cwierż B, Beniowski M, i in. [Pegylated interferon-alfa 2a with ribavirin in chronic viral hepatitis C (final report)]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59(3):651–660.
49. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - Real-life data. http://www.ispor.org/research_pdfs/42/pdf/files/PGI3.pdf (24.2.2015).

50. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. [Peginterferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis C]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2004; 16(94):353–357.
51. Kołakowska-Rządka A. AASLD Abstracts 1143–1352. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis c genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008; 48(S1):817A–911A.
52. U.S. Department of Veterans Affairs. Interferon and Ribavirin Treatment Side Effects - Viral Hepatitis. <http://www.hepatitis.va.gov/provider/reviews/treatment-side-effects.asp> (31.12.2014).
53. Dill MT, Makowska Z, Trincucci G, i in. Pegylated IFN- α regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014; 124(4):1568–1581.
54. Juszczak J. Alternatywa leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby C: naturalny interferon alfa. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.prometeusze.pl%2Ftekstowe%2Falternatywa_leczenia_alfaferon.doc&ei=i0yqVMLsB8L1UqfbaAL&usg=AFQjCNE48-mYAMeG1cHVXtf4R8XcVrjMQ (5.1.2015).
55. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn, M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58(3):405–411.
56. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, i in. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262):399–401.
57. Medscape. Ribavirin Mode of Action in Chronic Hepatitis C. <http://www.medscape.com/viewarticle/584208> (31.12.2014).
58. Chung RT, Gale M, Polyak SJ, i in. Mechanisms of Action of Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C: Summary of a Workshop. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 47(1):306–320.
59. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, i in. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(6):631–640.
60. Au TH, Destache CJ, Vivekanandan R. Hepatitis C therapy: Looking toward interferon-sparing regimens. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2015; e72–e86.
61. ChPL Daklinza (daklatasvir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
62. Akademia WZW C. Leczenie WZW C w Polsce. <http://akademiewzwc.pl/o-wzwc/hcv-w-polsce/leczenie/> (16.2.2015).
63. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2011. *Przegl Epidemiol*. 2012; (66):83–88.
64. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
65. 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>.
66. 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: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010; 8(3):280–288, 288.e1.
67. 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 Pt 1):329–337.
68. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, i in. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013; 19(18):2793–2798.
69. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15(1):19.
70. 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.
71. 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.
72. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, i in. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015; 61(1):41–45.
73. Wytyczne AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
74. Wytyczne VA/OPH. 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. 2014. <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.

75. Berden F a. C, Kievit W, Baak LC, i in. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2014; 72(8):388–400.
76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9). http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
77. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
78. EMA. Olysio (simeprewir) summary of opinion - initial authorisation. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002777/WC500163524.pdf.
79. EMA. Authorization details for Sovaldi (sofosbuvir). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (5.1.2015).
80. ChPL Sovaldi (sofosbuvir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
81. ChPL Victrelis (boceprewir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
82. ChPL Incivo (telaprewir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
83. ChPL Pegasys (peginterferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
84. ChPL PegIntron (peginterferon alfa-2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
85. ChPL Copegus (rybawiryna). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf.
86. ChPL Rebetol (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
87. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daklataswir). 2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf.
88. Rekomendacja NICE w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daklataswir). 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG487>.
89. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). 2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
90. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf.
91. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir) dla pacjentów wcześniej nieleczonych. 2014. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf.
92. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir) dla pacjentów wcześniej nieleczonych. 2014. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/sofosbuvir-psd-07-2014.pdf>.
93. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/guidance-sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitisc-pdf>.
94. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Olysio (simeprewir). 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta331/resources/guidance-simeprewir-in-combination-with-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-treating-genotypes1-and4-chronic-hepatitisc-pdf>.
95. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Olysio (simeprewir). 2014. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/simeprewir_Olysio_FINAL_August_2014_for_website.pdf.
96. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Olysio (simeprewir). 2014. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0347_complete_Galexos-Jun-20-14.pdf.
97. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Olysio (simeprewir). 2014. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/simeprewir-psd-07-2014.pdf>.
98. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir). 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/SRP/U_31_351_121119_stanowisko_126_Incivo.pdf.

99. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir). 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/SRP/090_SRP_U_30_350_121112_stanowisko_125_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.11.12.pdf.
100. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir). 2015. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/REK/RP_3_2015_Victrelis.pdf.
101. Rekomendacja AOTMiT w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir). 2015. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=946>.
102. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir). 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/guidance-telaprevir-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-pdf>.
103. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Incivo (boceprewir). 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>.
104. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir) dla pacjentów wcześniej leczonych. 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
105. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir) dla pacjentów wcześniej nieleczonych. 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
106. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir) dla pacjentów wcześniej leczonych. 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
107. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir) dla pacjentów wcześniej nieleczonych. 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf.
108. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Incivo (telaprewir). 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/incivo_en_ct13275_pub.pdf.
109. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir). 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13126_VICTRELIS_REEV_Avis2_CT13126.pdf.
110. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Victrelis (boceprewir). 2013. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SF0312-Victrelis_RFA_June-14-13.pdf.
111. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Incivek (telaprewir). 2013. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0305-June-14-13.pdf.
112. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatów Victrelis (boceprewir) i Incivo (telaprewir). 2012. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
113. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatów Victrelis (boceprewir) i Pegatron (peginterferon alfa-2b plus rybawiryne). 2012. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/boceprevir-ribavirin.pdf>.
114. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Pegasys (peginterferon alfa-2a). 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_36_11_2009_peginterferon_Pegasys.pdf.
115. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Copegus (rybawiryne). 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/111/REK/RP_5_2013_Copegus.pdf.
116. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania peginterferonu alfa i rybawiryne w leczeniu umiarkowanej postaci przewlekłego zapalenia wątroby typu C (106). 2006, 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf>.
117. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania peginterferonu alfa i rybawiryne w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (200). 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/guidance-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
118. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu alfa (pegylowanego i niepegylowanego) i rybawiryne w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (75). 2004, 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta75/resources/guidance-interferon-alfa-pegylated-and-nonpegylated-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
119. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatów ViraferonPeg (peginterferon alfa-2b) i Rebetol (rybawiryne) dla pacjentów wcześniej leczonych. 2008. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.

120. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Pegasys (peginterferon alfa-2a) dla pacjentów wcześniej leczonych. 2009. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
121. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Pegasys (peginterferon alfa-2a) dla pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13207_PEGASYS_PIS_INS_EI_Avis2_CT13206&13207.pdf.
122. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Copegus (rybawiryne) dla pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych. 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12817_COPEGUS%20200%20400%20mg_RI_Avis1_CT12817.pdf.
123. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Pegasys RBV (peginterferon alfa-2a plus rybawiryne) dla pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych. 2004. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
124. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Pegasys RBV (PEG IFN alfa-2a plus rybawiryne). 2013. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/march-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
125. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Pegasys RBV (PEG IFN alfa-2a plus rybawiryne) dla pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych. 2010. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Ribavirin-july10>.
126. IKAR pro - informacje o IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/info> (25.2.2015).
127. Portal IKAR pro. Sprzedaż. Victrelis (boceprewir). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=czn&tryb=subst&szukane=Boceprevirum&group_id=ceny (3.2.2015).
128. Portal IKAR pro. Sprzedaż. Copegus (rybawiryne). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=czn&tryb=nazwa&szukane=Copegus&group_id=ceny (3.2.2015).
129. Portal IKAR Pro. Sprzedaż. Incivo (telaprewir). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=&tryb=subst&szukane=Telaprevirum&group_id=ceny (3.2.2015).
130. Portal IKAR pro. Sprzedaż. Pegasys (Peginterferon alfa-2a). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=czn&tryb=subst&szukane=Peginterferonum+alfa-2a&group_id=ceny (3.2.2015).
131. Portal IKAR pro. Sprzedaż. PegIntron (Peginterferon alfa-2b). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=czn&tryb=subst&szukane=Peginterferonum+alfa-2b&group_id=ceny (3.2.2015).
132. Portal IKAR pro. Sprzedaż. Rebetol (rybawiryne). http://ikarpro.pl/programy_lekowe/show?obw_id_arg=15&id=czn&tryb=nazwa&szukane=Rebetol&group_id=ceny (3.2.2015).
133. noweleki.hepatitisc.pl. HCV – nowe leki na horyzoncie: Sofosbuvir (SOVALDI) nie będzie refundowany. <http://noweleki.hepatitisc.pl/2014/01/sofosbuvir-sovaldi-zrejstrowany-w.html> (3.2.2015).
134. Kazimierz Madaliński, Robert Flisiak, Waldemar Halota, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *diagnostyka laboratoryjna Journal of Laboratory Diagnostics*. 2013; 49(1):65–70.
135. AOTMiT Biuletyn Informacji Publicznej. <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (19.2.2015).
136. Prośba Polskiej Grupy Ekspertów HCV o zapewnienie dostępu do terapii Daklataswirem w połączeniu z Asunaprewirem złożona do firmy BMS przez Przewodniczącego Grupy pana prof. dr hab. med. Waldemara Halotę dnia 29.01.2015.
137. Prośba Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych o zapewnienie dostępu do terapii Daklataswirem w połączeniu z Asunaprewirem złożona do firmy BMS przez Prezesa Towarzystwa panią prof. dr hab. med. Małgorzatę Pawłowską dnia 29.01.2015.
138. EMA. Daklinza - EMA assesment report. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf.
139. HCV i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - Choroby wątroby - Choroby - Gastrologia - Medycyna Praktyczna: Lekarze pacjentom. <http://gastrologia.mp.pl/choroby/watroba/51191,hcv-i-przewlekle-wirusowe-zapalenie-watroby-typuc> (28.5.2015).
140. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 36(5 Suppl 1):S21–29.
141. 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.
142. 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.

143. Alan Franciscus. A Brief History of Hepatitis C. http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Brief_History_HCV.pdf (28.5.2015).
144. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(7):889–900.
145. WHOCC. ATC/DDD Index. Sofosbuvir code. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX15 (9.2.2015).
146. WHOCC ATC/DDD Index . Asunaprevir ATC code. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05AE15 (27.2.2015).
147. Phillips K. NS3/4A Protease Inhibitors: Treatment Options for Chronic Hepatitis Genotype 1. <http://www.freece.com/Files/Classroom/ProgramSlides/906d51bd-c14e-4343-9c08-010ef7e31ee2/HCV%20Monograph.pdf>.
148. Poole RM. Daclatasvir + asunaprevir: first global approval. *Drugs*. 2014; 74(13):1559–1571.
149. ChPL Copegus 400mg (rybawiryna). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf.
150. Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA internal medicine*. 2014; 174(7):1170–1171.
151. Hauser G, Awad T, Brok J, i in. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2:CD005441.
152. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, i in. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 1:CD003617.
153. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(1):14–28.
154. 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. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35(2):190–197.
155. Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, i in. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*. 2012; 26(4):205–210.
156. 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.
157. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, i in. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(3):211–221.
158. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir (NS5A inhibitor) +/- ribavirin for HCV genotypes 1-3. *Hepato Int*. 7(Suppl 1):S389.
159. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). *Journal of Hepatology*. 2013; 58:570.
160. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). EASL conference material. http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_22.htm.
161. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1,2 or 3. AASLD Nov 9-13 2012 Boston http://www.natap.org/2012/AASLD/AASLD_06.htm.
162. Sulkowski M, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1,2 or 3. 2012;
163. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(2):435–438.
164. Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. NCT01359644. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359644> (30.1.2015).
165. Manns M, Pol S, Jacobson IM, i in. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014; 384(9954):1597–1605.
166. Manns M, Pol S, Jacobson I. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1B infection: phase III study results. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:S524.
167. Manns M, et al. All-Oral Dual Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir in Patients With HCV Genotype 1b Infection: Phase 3 HALLMARK-DUAL Study Results. EASL 2014 April 9-13 London, UK http://www.natap.org/2014/EASL/EASL_25.htm.

168. Kao J-H, Heo J, Yoffe B, i in. Efficacy and safety of daclatasvir in combination with asunaprevir (DCV+ASV) in cirrhotic and non-cirrhotic patients with HCV genotype 1B: results of the HALLMARK DUAL STUDY (P1300). *Journal of Hepatology*. 2014; 60(1):S527–S528.
169. Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives). NCT01581203. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01581203> (30.1.2015).
170. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, i in. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59(6):2083–2091.
171. Kawakami Y, Chayama K, Suzuki Y. Effect of demographic and baseline disease characteristics on the efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in Japanese patients with HCV genotype 1b infection. *Hepatol Int*. 2014; 8:S182.
172. Chayama K, et al. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. AASLD 2013 Nov 1-4 Wash DC http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_33.htm.
173. Chayama K, Suzuki Y, Ikeda K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. The Liver Meeting slides. AASLD 2013 Nov 1-4 Wash DC.
174. Chayama K, Suzuki Y, Ikeda K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. *Hepatology*. 2013; 58(4):313A.
175. Suzuki F, Chayama K, Suzuki Y. Efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in cirrhotic and non-cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1b infection. *Hepatol Int*. 2014; 8:S183.
176. A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV). NCT01497834. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497834?term=01497834&rank=1> (2.2.2015).
177. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, i in. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(3):216–224.
178. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Confirmation that quadruple therapy with daclatasvir (NS5A inhibitor), asunaprevir (NS3 inhibitor) and peginterferon /ribavirin results in high rate of SVR4 in HCV genotype 1 null responders. *Journal of hepatology*. 2012; 56:S557.
179. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Quadruple therapy with BMS-650032 and Peg-IFN/RBV for 24 weeks results in 100% SVR12 in HCV genotype 1 null responders. 2011; 54:S536.
180. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Combination therapy with BMS-790052 and BMS-650032 alone or with PegIFN/RBV results in undetectable HCV RNA through 12 weeks of therapy in HCV genotype 1 null responders. 2010; 52(4):
181. McPhee F, Hernandez D, Yu F, i in. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(3):902–911.
182. Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care. NCT01012895. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01012895?term=01012895&rank=1> (30.1.2015).
183. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, i in. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *Journal of hepatology*. 2013; 58(4):655–662.
184. Suzuki F, Ikeda K, Toyota J. Dual oral therapy with the NS5A inhibitor daclatasvir (BMS-790052) and NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) in HCV genotype 1b infected null-responders or ineligible/intolerant to peginterferon/ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S7.
185. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, i in. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 55(3):742–748.
186. Chayama K, Takahashi S, Kawakami Y. Dual oral combination therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 achieved 90% sustained virologic response (SVR12) in HCV genotype 1B-infected null-responders. *Hepatology*. 2011;1428A.
187. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, i in. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *Journal of Hepatology*. 2013; 58(4):646–654.
188. Kosaka K, Imamura M, Hayes CN, i in. Emergence of resistant variants detected by ultra-deep sequencing after asunaprevir and daclatasvir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015; 22(2):156–163.
189. An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject. NCT01051414. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051414?term=01051414&rank=1> (2.2.2015).
190. Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, i in. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(3):490–499.

191. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Sustained virologic response in HCV genotype 1 null responders with daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus asunaprevir (NS3 inhibitor) +/2 peginterferon alfa-2a/ribavirin. *Hepatol Int.* 2013; 7(Suppl 1):S417.
192. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Sustained virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combination of daclatasvir (DCV; NS5A Inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3 Inhibitor) with or without peginterferon alfa-2a/ribavirin (PEG/RBV). *Hepatology.* 2012;230A.
193. Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y. All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ ribavirin in treatment-naïve Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. *Hepatology.* 2014; 60(4):1135A.
194. Chayama K. All-oral Dual Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir Compared With Telaprevir Plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naïve Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Study. *The Liver Meeting® 2014: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 7–11, 2014.*
195. A phase 3, comparative study of asunaprevir and daclatasvir combination therapy versus telaprevir therapy in japanese HCV subjects. NCT01718145. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01718145>.
196. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(13):1207–1217.
197. 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-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *The Lancet.* 2010; 376(9742):705–716.
198. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(13):1195–1206.
199. 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.
200. 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 (Baltimore, Md.).* 2013; 57(3):974–984.
201. Manns MP, Markova AA, Calle Serrano B, i in. Phase III results of Boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2012; 32 Suppl 1:27–31.
202. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(25):2405–2416.
203. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, i in. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2013; 38(2):124–133.
204. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, i in. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015; 15(1):27–35.
205. Kumada H, Toyota J, Okanou T, i in. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *Journal of hepatology.* 2012; 56(1):78–84.
206. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, i in. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2014; 146(3):744–753.e3.
207. Dierynck I, Ghys A, Witek J, i in. Incidence of virological failure and emergence of resistance with twice-daily vs every 8-h administration of telaprevir in the OPTIMIZE study. *Journal of Viral Hepatitis.* 2014; 21(12):835–842.
208. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(25):2417–2428.
209. De 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 (Baltimore, Md.).* 2012; 56(6):2106–2115.
210. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, i in. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *Journal of Hepatology.* 2013; 58(3):488–494.
211. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, i in. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *Journal of Hepatology.* 2013; 58(5):883–889.
212. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, i in. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut.* 2014;
213. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, i in. Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial. *Journal of hepatology.* 2014;

214. Hayashi N, Seto C, Kato M, i in. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of gastroenterology*. 2014; 49(1):138–147.
215. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, i in. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antiviral therapy*. 2014;
216. 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.
217. 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 (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(6):1918–1929.
218. 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. *Lancet*. 2014; 384(9941):403–413.
219. 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. *Lancet*. 2014; 384(9941):414–426.
220. Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, i in. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *Antiviral therapy*. 2014;
221. 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 naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *Journal of Medical Virology*. 2005; 75(1):27–34.
222. FDA. Safety Information - Sovaldi (sofosbuvir) Tablet. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm426234.htm> (12.1.2015).
223. FDA. Safety Information. Drug Safety Labeling Changes. November 2014. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm425985.htm> (12.1.2015).
224. MHRA. Drug Analysis Print for Sofosbuvir. 24.11.2014. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_3908042624416257.pdf (12.1.2015).
225. MHRA. Detailed Drug Analysis Print interpretation guide. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/DetailedDrugAnalysisPrintinterpretationguide/index.htm> (12.1.2015).
226. MHLW. C型慢性肝炎に対するダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の有効性、安全性等について. MHLW <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000056603.pdf>.
227. URPL. Komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej w sprawie postępowania z ciężkimi skutkami działaniami niepożądanymi (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR) związanymi ze stosowaniem produktu Incivo (telaprevir). http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4292/original/DHCPL_INCIVO.pdf?1366102708 (11.2.2015).
228. 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> (11.2.2015).
229. MHRA. Drug Analysis Prints. Telaprevir. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6503959031431805.pdf (11.2.2015).
230. MHRA. Drug Safety Update. Boceprevir (Victrelis) and telaprevir (Incivo): predictive factors for sepsis, worsening liver function, and mortality. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/boceprevir-victrelis-and-telaprevir-incivo-predictive-factors-for-sepsis-worsening-liver-function-and-mortality#further-information> (11.2.2015).
231. MHRA. Yellow Card Scheme. <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/> (11.2.2015).
232. EMA. Telaprevir (Incivo). PSUJ-0028. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002313/WC500180616.pdf (11.2.2015).
233. EMA. Telaprevir (Incivo). PSUJ-0021. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002313/WC500159795.pdf (11.2.2015).
234. EMA. Telaprevir (Incivo). PSUJ-0024. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002313/WC500169508.pdf (11.2.2015).
235. EMA. Telaprevir (Incivo). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

- [_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002313/WC500117547.pdf](#) (11.2.2015).
236. FDA. Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm> (11.2.2015).
237. FDA. Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm> (11.2.2015).
238. EMA. List of medicinal products under additional monitoring. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf (11.2.2015).
239. EMA. Boceprevir (Victrelis). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002332/WC500115271.pdf (11.2.2015).
240. EMA. Boceprevir (Victrelis). PSUV-0020. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500149746.pdf (11.2.2015).
241. EMA. Boceprevir (Victrelis). PSUV-0024. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500162581.pdf (11.2.2015).
242. EMA. Boceprevir (Victrelis). PSUV-0028. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500171783.pdf (11.2.2015).
243. URPL. PegIntron, peginterferon alfa-2b - wprowadzenie nowego wstrzykiwacza Clearclick. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5119/original/PegIntron_DDL_final.pdf?1386145765 (11.2.2015).
244. URPL. Komunikat dla pacjentów stosujących produkt leczniczy PegIntron oraz Intron A. <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezop/komunikat-dla-pacjentow-stosujacych-produkt-leczniczy-pegintron> (11.2.2015).
245. MHRA. Drug Safety Update. Telbivudine and pegylated interferon: risk of peripheral neuropathy. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/telbivudine-and-pegylated-interferon-risk-of-peripheral-neuropathy> (11.2.2015).
246. MHRA. Drug Analysis Print. Interferon alfa. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6503957960172939.pdf (11.2.2015).
247. EMA. PegINFalfa-2a (Pegasys). PSUV-0072. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000395/WC500169168.pdf (11.2.2015).
248. EMA. Ribavirin. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000246/WC500168157.pdf (11.2.2015).
249. Lee LY, Tong CYW, Wong T, i in. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2012; 66(4):342–355.
250. WHO. Daklatasvir - WHO Essential Medicines List Application. WHO http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Daclarasvir.pdf.
251. CTAF. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Novel Combination Therapies for the Treatment of Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. CTAF (ICER) http://www.natap.org/2014/HCV/CTAF_Draft_Report_111714R.pdf.
252. Jensen D, Jacobson I, Kumada H. Safety and Efficacy Outcomes of All-Oral Daclatasvir-Containing Regimens in Patients With or Without Cirrhosis in Phase 2 and 3 Studies. *The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 2014; Boston MA. .
253. Reddy K, Thuluvath P, Kumada H. Long-Term Follow-Up of Patients Treated With Daclatasvir-Based Regimens in Phase 2 and 3 Studies. *The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 2014; Boston MA. .
254. Ikeda null, Saitoh null, Kobayashi null, i in. Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. Practical discriminant function using common laboratory data. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2000; 18(3):252–266.
255. Three-year follow-up study of subjects who participated in a previous asunaprevir (BMS-650032) and/or daclatasvir (BMS-790052) chronic hepatitis C clinical trial. NCT01492504. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492504?term=daclatasvir&rank=23>.

256. EU: A multicenter compassionate use program of daclatasvir (BMS-790052) in combination with sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of subjects with chronic hepatitis C. NCT02097966. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097966?term=daclatasvir&rank=28>.
257. Rapid hepatitis C elimination trial- a pilot study of daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 with or without ribavirin to treat hepatitis C virus (RHACE 1). NCT02098616. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02098616?term=daclatasvir&rank=29>.
258. A multicenter treatment protocol of daclatasvir (BMS-790052) in combination with sofosbuvir for the treatment of post-liver transplant subjects with chronic hepatitis C. NCT02161939. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02161939?term=daclatasvir&rank=49> (22.12.2014).
259. Asunaprevir/daclatasvir safety surveillance in japanese patients with chronic hepatitis C. NCT02250001. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250001?term=daclatasvir&rank=63> (23.12.2014).
260. Real-life security and efficacy of DAA-based therapy in HCV/HIV-coinfected patients. NCT02057003. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057003?term=daclatasvir&rank=71>.
261. An efficacy, safety and pharmacokinetics study of simeprevir, daclatasvir and sofosbuvir in participants with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and decompensated liver disease. NCT02262728. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02262728> (22.12.2014).
262. New treatment response in people with and without cirrhosis from chronic hepatitis C. NCT01888900. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01888900?term=daclatasvir&rank=72>.
263. A study of pharmacokinetics, efficacy, safety, tolerability, of the combination of simeprevir (TMC435), daclatasvir (BMS-790052), and ribavirin (RBV) in patients with recurrent chronic hepatitis C genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation. NCT01938625. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938625> (22.12.2014).
264. Therapy with asunaprevir, daclatasvir, ribavirin and pegylated interferon alpha-2a in HCV genotype 4-infected patients who have failed to a previous therapy with peg-interferon/ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO). NCT02107365. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107365>.
265. A study to assess the efficacy and safety of the combination of simeprevir and daclatasvir in chronic hepatitis C genotype 1b-infected participants with advanced liver disease (COMMIT). NCT02268864. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268864>.
266. Pilot study to assess efficacy and safety of a triple therapy with asunaprevir, daclatasvir, and BMS-791325 in HCV genotype 4-infected patients after failure of pegylated interferon-ribavirin regimen (QUATTROTURBO). NCT02309450. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02309450> (22.12.2014).
267. Study to evaluate the safety and efficacy of daclatasvir/sofosbuvir/ribavirin for 16 versus 24 weeks for HCV genotype 3 cirrhotics. NCT02304159. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304159>.
268. Study to determine the effectiveness and safety of a three drug antiviral combination therapy to treat hepatitis C virus (HCV) infected patients not previously treated with currently available medications. NCT01455090. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455090?term=daclatasvir&rank=27>.
269. Safety, tolerability, and efficacy of daclatasvir and asunaprevir, with or without BMS-791325, in subjects coinfected with HIV-HCV. NCT02124044. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02124044?term=daclatasvir&rank=67>.
270. A phase 2 study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of VX-135 and daclatasvir in subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. NCT01842451. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842451?term=daclatasvir&rank=25> (22.12.2014).
271. Short duration combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, BMS-791325 and sofosbuvir in subjects infected with chronic hepatitis-C (FOURward Study). NCT02175966. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175966?term=daclatasvir&rank=56>.
272. UNITY 3: A japanese phase 3 study of a daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 in subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. NCT02123654. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02123654>.
273. Phase III daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin in cirrhotic subjects and subjects post-liver transplant (ALLY 1). NCT02032875. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032875>.
274. Safety and efficacy study of daclatasvir 60mg, sofosbuvir 400mg, and ribavirin (dosed based upon weight) in subjects with chronic genotype 3 hepatitis C infection with or without prior treatment experience and compensated advanced cirrhosis for 12 or 16 weeks. NCT02319031. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02319031?term=daclatasvir&rank=26>.
275. Phase III China GT 1b interferon (IFN) intolerant prev exclude Dual. NCT01995266. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995266?term=daclatasvir&rank=30>.
276. Efficacy and safety study of pegylated interferon lambda-1a with ribavirin and daclatasvir, to treat naïve subjects with chronic HCV genotypes 1, 2, 3, and 4 who are co-infected with HIV (DIMENSION). NCT01866930. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866930?term=daclatasvir&rank=31>.
277. Safety and efficacy study in subjects with chronic HCV and underlying hemophilia (MAGNITUDE). NCT01741545. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01741545?term=daclatasvir&rank=53>.

278. Effect of ASV and DCV therapy on the quality of immune status in chronic HCV patients (ImmunoDual). NCT02282709. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282709?term=daclatasvir&rank=57>.
279. A phase 3 study of a daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 fixed dose combination (FDC) in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 (UNITY 4). NCT02170727. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170727?term=daclatasvir&rank=66>.
280. Impact of HCV treatment on neurocognitive functions and brain metabolism (HEPCOG-II). NCT02292966. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292966?term=daclatasvir&rank=48>.
281. Jensen. Safety and efficacy outcomes of all-oral daclatasvir-containing regimens in patients with or without cirrhosis in phase 2 and 3 studies. *Hepatology, AASLD*. 2014; 60(4):
282. Galan RJ, Ramirez AA, Agudo PM, i in. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *FARMACIA HOSPITALARIA*. 2014; 38(n03):231–247.
283. NIHR. Daclatasvir and asunaprevir for hepatitis c infection. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDgQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.hsc.nihr.ac.uk%2Ffiles%2Fdownloads%2F2189%2F2495.51f8a907.Daclatasvirasunaprevir_Sep13.pdf&ei=4bS_VILUEo34aJD7goAJ&usq=AFQjCNF5A7xdYfNMrgzurnKILv1h-WxoHA&sig2=D9-TSx0jfd1ÖbL7rXCLU5A&bvm=bv.83829542,d.d24.
284. NIHR. Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection. <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-sofosbuvir-sovaldi-with-and-without/>.
285. Reddy KR. Long-term follow-up of patients treated with daclatasvir-based regimens in phase 2 and 3 studies. <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/62009/doctor.rajender.reddy.long-term.follow-up.of.patients.treated.with.html> (22.1.2015).
286. 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.
287. Welzel T, Cornberg M, Petersen J. P7: Daclatasvir + sofosbuvir with or without ribavirin in patients with chronic HCV infection: interim analysis of a multicenter compassionate use program. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21:24–25.
288. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, i in. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014; 146(2):420–429.
289. Everson. All-oral combination of daclatasvir, asunaprevir and BMS-791325 for HCV genotype 1 infection. 2014; 22(e-1):
290. Everson G. Daclatasvir in combination with asunaprevir and BMS-791325 for prior null responders with chronic hcv genotype 1 infection. *Hepatology, AASLD*. 2014; 60(4):
291. Suzuki. BMS-790052, an NS5A Replication Complex Inhibitor, in Combination with Peginterferon Alpha-2b and Ribavirin in Japanese Treatment-Naïve and Nonresponder Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. *Hepatology, AASLD*. 2011; 54(4):
292. Zeuzem S, et al. Daclatasvir in Combination With Simeprevir With or Without Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA, March 3-6, 2014 http://www.natap.org/2014/CROI/croi_09.htm.
293. Eley T, Sevinsky H, Huang S-P, i in. The pharmacokinetics of daclatasvir and asunaprevir administered in combination in studies in healthy subjects and patients infected with hepatitis C virus. *Clinical Drug Investigation*. 2014; 34(9):661–671.
294. McPhee. Analysis of HCV resistance variants in a phase 3 trial of daclatasvir combined with asunaprevir for Japanese patients with genotype 1b infection. *Hepatology, AASLD*. 2013; 58(4):
295. Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, i in. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014; 46(10):923–927.
296. Bzowej NH, Joshi S, Therapondos G. Post-transplant Treatment of Severe Recurrent Hepatitis C (HCV) with Daclatasvir and Sofosbuvir Plus or Minus Ribavirin. AASLD abstarcts. *Hepatology*. 2014;542A.
297. Conti F, Lebray P, Schielke A. Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy for Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation: Preliminary report from the parisian centers. AASLD abstracts. *Hepatology*. 2014;208A.
298. Leroy V, Dumortier J, Coily A. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV-recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology*. 2014; 60(4):207A.
299. Aggarwal J, Vera-Llonch M, Donepudi M, i in. Work productivity among treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection receiving telaprevir combination treatment. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015; 22(1):8–17.
300. Bonnet D, Guivarch M, Bérard E, i in. Telaprevir- and boceprevir-based tritherapies in real practice for F3-F4 pretreated hepatitis C virus patients. *World Journal of Hepatology*. 2014; 6(9):660–669.

301. Charlton M, Leise MD. Boceprevir (Victrelis) for HCV: V is for victory and very complex. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(5):1882–1886.
302. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, i in. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012; 8:105–130.
303. 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: monthly journal of the Association of Physicians*. 2013; 106(2):153–163.
304. 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):e94542.
305. 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: monthly journal of the Association of Physicians*. 2014;
306. 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; 13:148.
307. Gu L, Chen Q, Xie J, i in. Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Die Pharmazie*. 2012; 67(12):963–972.
308. Kong Y, Wang X, Shang Y, i in. Efficacy and Tolerability of Telaprevir for Chronic Hepatitis Virus C Genotype 1 Infection: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(12):
309. Kwo PY, McCone J, et al. Department of Error. *The Lancet*. 2010; 376(9748):1224.
310. 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(11):
311. 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. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2013; 52(6):653–660.
312. Zeuzem S, DeMasi R, Baldini A, i in. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(6):1112–1117.
313. EASL. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *Gastrology&Hepatology*. 2012; 8(6):15–17.
314. Pearlman BL, Ehleben C. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 59(1):71–77.
315. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, i in. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159(2):86–96.
316. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, i in. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2013; 13(7):597–605.
317. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, i in. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(6):1897–1906.
318. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013; 11(1):81–87.e4; quiz e5.
319. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, i in. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46(3):640–648.
320. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, i in. Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(14):1292–1303.
321. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, i in. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009; 39(11):1056–1063.
322. Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, i in. Exploratory study on telaprevir given every 8h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013; 43(7):691–701.
323. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, i in. The Combination of MK-5172, Peginterferon, and Ribavirin Is Effective in Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014; 147(2):366–376.e6.

324. Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, i in. Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 26(7):781–787.
325. Buggish. Sofosbuvir-based therapy under real life conditions in Germany. *Hepatology, AASLD*. 2014; 60(4):
326. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, i in. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 38(1):16–27.
327. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, i in. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1839–1850.
328. 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(2):459–468.e1; quiz e14.
329. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, i in. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1827–1838.
330. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, i in. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *Journal of Gastroenterology*. 2014;
331. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology Research*. 2013; 43(12):1255–1263.
332. Bota S, Sporea I, Şirli 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. *Clinical drug investigation*. 2013; 33(5):325–331.
333. Chen Y-C, Bernaards C, Kulkarni R, i in. Understanding the effect of the HCV polymerase inhibitor mericitabine on early viral kinetics in the phase 2 JUMP-C and PROPEL studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78(3):533–542.
334. Chen Y, Xu H-X, Wang L-J, i in. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012; 36(2):91–103.
335. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 158(2):114–123.
336. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. Comparative Effectiveness Review. Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults. Agency for Healthcare Research and Quality (US) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115347/> (20.1.2015).
337. 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):e94542.
338. 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. *Current Medical Research and Opinion*. 2012; 28(11):1841–1856.
339. Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, i in. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepato-Gastroenterology*. 2012; 59(114):461–468.
340. 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. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2012; 5:11–21.
341. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, i in. Pegylated interferon- α 2a and ribavirin versus pegylated interferon- α 2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis. *Drugs*. 2013; 73(3):263–277.
342. 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; 13:148.
343. Hauser G, Awad T, Thorlund K, i in. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2:CD005642.
344. Heo N-Y, Lim Y-S, Lee HC, i in. High effectiveness of peginterferon alfa-2a plus ribavirin therapy in Korean patients with chronic hepatitis C in clinical practice. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2013; 19(1):60–69.
345. 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. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9:CD008516.
346. 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.

347. 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. *The New Microbiologica*. 2014; 37(3):263–276.
348. 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):e91316.
349. Manns MP, McCone J, Davis MN, i in. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(5):707–719.
350. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, i in. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antiviral Therapy*. 2014; 19(5):479–490.
351. 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.
352. Qin H, Li H, Zhou X, i in. Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Drug Investigation*. 2012; 32(10):665–672.
353. 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. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013; 20(6):377–384.
354. Romero-Gómez M, Planas R, Ampuero J, i in. Meta-analysis: pegylated interferon α -2a achieves higher early virological responses than α -2b in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 37(11):1065–1073.
355. Scott J, Gilles L, Fu M, i in. Simeprevir added to peginterferon and ribavirin lessens time with fatigue, depressive symptoms and functional limitations in patients with chronic hepatitis C compared with peginterferon and ribavirin: results from 1161 patients in the QUEST-1, QUEST-2 and PROMISE studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;
356. 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 infectious diseases*. 2014; 14:465.
357. Sun X, Patnode C, Williams C. Comparative Effectiveness Review. Interventions To Improve Patient Adherence to Hepatitis C Treatment: Comparative Effectiveness.
358. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clinical Epidemiology*. 2014; 6:49–58.
359. 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):e100128.
360. 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. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 26(11):1189–1201.
361. 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. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2013; 52(6):653–660.
362. Yang Z, Zhuang L, Yang L, i in. Efficacy and Tolerability of Peginterferon α -2a and Peginterferon α -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013; 2013:739029.
363. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, i in. Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208(6):1000–1007.
364. Ciancio A, Andreone P, Kaiser S, i in. Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role?. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012; 19 Suppl 1:52–59.
365. Colombatto P, Brunetto MR, Maina AM, i in. HCV E1E2-MF59 vaccine in chronic hepatitis C patients treated with PEG-IFN α 2a and Ribavirin: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21(7):458–465.
366. De Meyer S, Ghys A, Dierynck I, i in. Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virology Journal*. 2014; 11:93.
367. Fernández-Rodríguez 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. *Gastroenterología Y Hepatología*. 2014; 37(1):1–8.
368. Forns 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(7):1669–1679.e3.
369. Foster GR, Hézode C, Bronowicki J-P, 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(3):881–889.e1.

370. 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.
371. Kagawa T, Kojima S-I, Shiraishi K, i in. Meloxicam as an adjuvant to peginterferon- α -2a and ribavirin treatment for genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013; 43(9):925–932.
372. 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: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011; 31(3):401–411.
373. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, 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(1):11–17.
374. Mach TH, Cieśla 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. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(12):434–439.
375. Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, i in. Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a \pm ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study. *Journal of Gastroenterology*. 2014; 49(3):492–501.
376. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2014; 12(6):1029–1037.e5.
377. Shiffman ML, Cheinquer H, Berg CP, i in. Extended treatment with pegylated interferon alfa/ribavirin in patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C who do not achieve a rapid virological response: final analysis of the randomised N-CORE trial. *Hepatology International*. 2014; 8(4):517–526.
378. Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(2):259–265.
379. 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. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(4):699–705.
380. Su S, He H, Kong L, 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):e93620.
381. Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, i in. Contribution of ribavirin transporter gene polymorphism to treatment response in peginterferon plus ribavirin therapy for HCV genotype 1b patients. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(5):826–836.
382. Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y, i in. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21(5):348–356.
383. 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(2):430–441.e6.
384. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, i in. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(17):1604–1614.
385. Bronowicki J-P, Pol S, Thuluvath PJ, i in. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon- α and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antiviral therapy*. 2013; 18(7):885–893.
386. 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 & Hepatology*. 2014; 26(7):761–773.
387. Everson G, Cooper C, Hézode C, i in. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015; 35(1):108–119.
388. Fabris P, Carlotto A, Del Bianco T, i in. Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN α -2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 25(12):1396–1401.
389. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, i in. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(17):1594–1603.
390. 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;
391. 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-naive subjects. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(6):e89–95.
392. Hotho DM, de Bruijne J, Spaan M, i in. Sustained virologic response after therapy with the HCV protease inhibitor naldaprevir in combination with peginterferon and ribavirin is durable through long-term follow-up. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013; 20(4):e78–81.
393. Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, i in. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon- α 2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antiviral Therapy*. 2014; 19(3):277–285.
394. Larrey D, Lohse AW, de Ledinghen 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. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(1):39–46.
395. Lee C-M, Chen C-Y, Chien R-N, i in. A double-blind randomized controlled study to evaluate the efficacy of low-dose oral interferon-alpha in preventing hepatitis C relapse. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2014; 34(3):187–194.
396. Lindh M, Arnholm B, Björkman P, i in. Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013; 20(4):e82–89.
397. Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, i in. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: A randomized phase II study. *Hepatology*. 2012; 56(3):884–893.
398. 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.
399. 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(4):790–800.e3.
400. Nishiguchi S, Sakai Y, Kuboki M, i in. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(1):78–88.
401. Pianko S, Zeuzem S, Chuang W-L, i in. Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012; 19(9):623–634.
402. 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(1):161–169.
403. 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: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013;
404. Scherzer T-M, 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(5):866–871.
405. Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, i in. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 57(6):2143–2154.
406. Wagner F, Thompson R, Kantaridis C, i in. Antiviral activity of the hepatitis C virus polymerase inhibitor filibuvir in genotype 1-infected patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(1):50–59.
407. Wyles DL, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, i in. All-oral combination of ledipasvir, vedroprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 60(1):56–64.
408. Abbasnazar M, Alavian SM, Behnava B. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and beta thalassemia major, A pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014; 8(12):HC16–HC–19.
409. 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. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2014; 23(3):877–886.
410. 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.
411. Berak H, Laskus T, Kołakowska-Rządźka 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. *Advances in Medical Sciences*. 2014; 59(2):261–265.
412. De Bruijne J, van 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(4):633–642.

413. 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. *Journal of Hepatology*. 2013; 58(3):479–487.
414. Cooper C, Shafran S, Greenbloom S, i in. Single-dose infliximab in hepatitis C genotype 1 treatment-naive patients with high serum tumour necrosis factor-alpha does not influence the efficacy of pegylated interferon alpha-2b/ribavirin therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 28(1):35–40.
415. Di Bisceglie AM, Janczewska-Kazek E, Habersetzer F, i in. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peginterferon, and ribavirin in a Phase 2 study of patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology*. 2014; 147(1):119–131.e3.
416. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, i in. The comparison of the efficacy of pegylated interferon α -2a and α -2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 25(9):1082–1085.
417. Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, i in. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015; 148(2):355–366.e1.
418. 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; 14:47.
419. 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. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014; 46(2):164–169.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. Malaguarnera G, Pennisi M, Gagliano C, i in. Acetyl-L-Carnitine Supplementation During HCV Therapy With Pegylated Interferon- α 2b Plus Ribavirin: Effect on Work Performance; A Randomized Clinical Trial. *Hepatitis Monthly*. 2014; 14(5):
424. 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(7):1021–1033.
425. 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.
426. 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. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013; 47(9):786–793.
427. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, i in. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(6):580–593.
428. Mihm U, Welker M-W, Teuber G, i in. Impact of ribavirin priming on viral kinetics and treatment response in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21(1):42–52.
429. 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.
430. Muir AJ, Arora S, Everson G, i in. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(6):1238–1246.
431. 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(). *Annals of hepatology*. 2012; 11(1):15–31.
432. 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 (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(2):514–523.
433. 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. *The Lancet infectious diseases*. 2012; 12(9):671–677.
434. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, i in. Hyporesponsiveness to PegIFN α 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(2):341–347.
435. Rahman MZ, Perveen S, Mahmuduzzaman M, i in. Peginterferon α -2a and rivabirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2014; 23(2):335–340.

436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. Sood A, Midha V, Goyal. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Annals of Hepatology*. 2014; 13(5):503–509.
441. 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.
442. Terrault N, Cooper C, Balart LA. High sustained virologic response (SVR24) rates with response-guided danoprevir (DNV; RG7227) plus Peglfn alpha-2A (40KD) and ribavirin (P/R) in treatment-naïve HCV genotype 1 (G1) patients: results from the atlas study. *Hepatology*. 2011; 54:398A–399A.
443. Tong X, Le Pogam S, 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014; 209(5):668–675.
444. 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(8):822–826.
445. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, i in. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(2):524–537.
446. 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.
447. Guyader D, Bellissant E, Asselah T. ANRS HC15 NRF1: Long-term maintenance therapy with a combination of ribavirin and pegylated interferon in chronic hepatitis C. Results of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:448.
448. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, i in. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 53(3):746–754.
449. Scott J, Gilles L, Peeters M. Simeprevir reduces time with Peginterferon/ribavirin-induced symptoms and quality-of-life impairments: 72-week results from three phase III studies. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:450.
450. Tatum H, Thuluvath P, Lawitz E. A phase 2a study of BMS-791325, an NS5B polymerase inhibitor, with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology*. 2012; 56:S450.
451. Zhang ZM, Yu LF, Li YM. Curative effects of peginterferon α -2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 22(7):1005–1009.

19. SPIS TABEL

Tabela 1.	Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [11].....	20
Tabela 2.	Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczko-zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [22–24].....	22
Tabela 3.	Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [22–24].....	23
Tabela 4.	Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [11, 33].....	26
Tabela 5.	Badania kliniczne przeprowadzone w Polsce w leczeniu chorych z pWZW C [48–51].....	28
Tabela 6.	Leki rekomendowane w leczeniu pWZW C [16].....	29
Tabela 7.	Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [16, 63].....	31
Tabela 8.	Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.....	32
Tabela 9.	Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24.....	33
Tabela 10.	Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C.....	34
Tabela 11.	Schematy terapeutyczne zawierające leki z grupy DAA zalecane przez polskie rekomendacje leczenia (PGE HCV 2014) u pacjentów uprzednio nieleczonych [16].....	35
Tabela 12.	Rekomendacje dotyczące terapii HCV dla pacjentów uprzednio nieleczonych.....	38
Tabela 13.	Rekomendacje dotyczące terapii HCV dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (PR).....	40
Tabela 14.	Zestawienie wytycznych PGE HCV 2014 i EASL 2014.....	40
Tabela 15.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu pWZW C.....	42
Tabela 16.	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” [76].....	44
Tabela 17.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w leczeniu WZW C wywołanego HCV o genotypie 1.....	51
Tabela 18.	Dawkowanie refundowanych leków stosowanych w leczeniu pWZW C (genotyp 1) i uwzględnionych w analizie kosztów [76, 61, 80–84, 86].....	52
Tabela 19.	Ceny leków refundowanych stosowanych w leczeniu pWZW C [76, 127–132].....	53
Tabela 20.	Szacunkowe koszty refundowanych schematów leczenia pWZW C [76, 133].....	54
Tabela 21.	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	58
Tabela 22.	Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [61].....	61
Tabela 23.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną [61].....	61
Tabela 24.	Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [61].....	62
Tabela 25.	Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [80].....	63
Tabela 26.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [80].....	64
Tabela 27.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [80].....	64
Tabela 28.	Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [80].....	64
Tabela 29.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem boceprewiru (produktu leczniczego Victrelis) w połączeniu z PEG IFN α -2b oraz rybawiryną [81].....	68
Tabela 30.	Preparaty boceprewiru dostępne w Polsce [77].....	69
Tabela 31.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru (produktu leczniczego Incivo) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [82].....	70
Tabela 32.	Preparaty telaprewiru dostępne w Polsce [77].....	71

Tabela 33.	Częste i bardzo częste działania niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów z pWZW B lub pWZW C lub w połączeniu z rybawiryną u pacjentów z pWZW C osób zakażonych wirusem HCV	74
Tabela 34.	Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [77]	74
Tabela 35.	Częste i bardzo częste działania niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [84]	78
Tabela 36.	Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [77]	78
Tabela 37.	Działania niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFN α [85, 86, 144].....	82
Tabela 38.	Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [77].....	84
Tabela 39.	Charakterystyczne objawy niepożądane w dla terapii HCV obejmującej PEG IFN α , RBV, TVR i BOC	94
Tabela 40.	Badania włączone dla terapii opartej na DCV i innym doustnym leku przeciwwirusowym o aktywności anti-HCV	96
Tabela 41.	Badania dla komparatorów (TVR + PEG IFN + RBV i BOC + PEG IFN + RBV)	98
Tabela 42.	Badania włączone dla terapii PR.....	100
Tabela 43.	Metody oceny stopnia włóknienia oraz występowania marskości wątroby w badaniach dla terapii opartej na DCV	107
Tabela 44.	Badania włączone do analizy klinicznej dla DCV skojarzonego z doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anti-HCV	112
Tabela 45.	Badania włączone do analizy klinicznej dla schematu TVR + PR	112
Tabela 46.	Badania włączone do analizy klinicznej dla schematu BOC + PR.....	113
Tabela 47.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b	115
Tabela 48.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby.....	116
Tabela 49.	Wyniki porównania bezpośredniego DCV4 + ASV24 vs TVR12 + PR24 u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b w podziale na stopień zaawansowania włóknienia wątroby	118
Tabela 50.	Wyniki porównania pośredniego schematów zawierających DCV względem BOC + PR, TVR + PR i PR u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b.....	119
Tabela 51.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b uprzednio leczonych schematem PR.....	121
Tabela 52.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b uprzednio leczonych schematem PR w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby	122
Tabela 53.	Wyniki porównania pośredniego schematów zawierających DCV z BOC + PR, TVR + PR stosowanych u uprzednio leczonych schematem PR pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b.....	124
Tabela 54.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b z p-wskazaniami do/nietolerancją dla PR	125
Tabela 55.	Wyniki analizy skuteczności dla doustnych schematów z DCV stosowanych u pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b z p-wskazaniami lub nietolerancją IFN α w odniesieniu do stopnia włóknienia wątroby	126
Tabela 56.	Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla porównania DCV + ASV vs TVR + PR (Chayama 2014, pacjenci nieleczeni).....	128
Tabela 57.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów nieleczonych oraz z p-wskazaniami lub nietolerancją INF α	130
Tabela 58.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów leczonych uprzednio schematem PR.....	131
Tabela 59.	Zestawienie raportowanych działań niepożądanych dla SOF wg klasyfikacji SOC	132
Tabela 60.	Działania niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DCV, ASV, SOF, TVR, BOC, PEG IFN i RBV [61, 80–86].....	139
Tabela 61.	Opis przeglądów systematycznych dla pacjentów pWZW C zakażonych HCV GT1 lub bez restrykcyj co do genotypu.....	148
Tabela 62.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	155

Tabela 63.	Wynik wyszukiwania dla TVR i BOC w bazie MEDLINE (przez PubMed)	180
Tabela 64.	Wynik wyszukiwania dla DCV w bazie MEDLINE (przez PubMed)	180
Tabela 65.	Wynik wyszukiwania dla TVR i BOC w bazie EMBASE	180
Tabela 66.	Wynik wyszukiwania dla DCV w bazie EMBASE	181
Tabela 67.	Wynik wyszukiwania dla TVR i BOC w bazie Cochrane	181
Tabela 68.	Wynik wyszukiwania dla DCV w bazie Cochrane	182
Tabela 69.	Wyniki wyszukiwania dla PR w bazie MEDLINE (przez PubMed)	182
Tabela 70.	Wyniki wyszukiwania dla PR w bazie EMBASE	183
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania dla PR w bazie Cochrane	185
Tabela 72.	Informacje dotyczące pacjentów i metodyki badań opartych na schemacie TVR + PR oraz BOC + PR włączonych do analizy klinicznej	204
Tabela 73.	Informacje dotyczące kryteriów i punktów końcowych badań opartych na schemacie TVR + PR oraz BOC + PR włączonych do analizy klinicznej	205
Tabela 74.	Informacje dotyczące pacjentów i metodyki badań opartych na schemacie PegIFN α 2a/b + RBV włączonych do analizy klinicznej	208
Tabela 75.	Informacje dotyczące kryteriów i punktów końcowych badań opartych na schemacie PegIFN α 2a/b + RBV włączonych do analizy klinicznej	210
Tabela 76.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b (suplement do badania Sulkowski 2014)	215
Tabela 77.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b (obliczenia własne)	216
Tabela 78.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u pacjentów z uprzednio leczonych IFN z pWZWC wywołanym HCV GT1b	217
Tabela 79.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV stosowanych u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi IFN z pWZWC wywołanym HCV GT1b	220
Tabela 80.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla terapii TVR + PR lub BOC + PR dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych	221
Tabela 81.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych stosujących PR48 (PR48)	221
Tabela 82.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla terapii TVR + PR lub BOC + PR dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio leczonych terapią standardową PR	222
Tabela 83.	Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla różnych schematów leczenia DCV + SOF \pm RBV; wyniki łączne dla genotypów 1, 2, 3 HCV (Sulkowski 2014)	223
Tabela 84.	Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3 lub 4 występujące u \geq 3 pacjentów w którejkolwiek z grup (Sulkowski 2014)	225
Tabela 85.	Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla porównania DCV + ASV (pacjenci nieleczeni oraz z p-wsk/nietolerancją PR)	227
Tabela 86.	Wyniki analizy zaprzestania terapii z powodu AE dla schematu DCV + ASV stosowanego u pacjentów z pWZWC (pacjenci nieleczeni oraz z p-wsk/nietolerancją PR)	233
Tabela 87.	Zestawienie działań niepożądanych dla porównania ASV + DCV (pacjenci leczeni)	236
Tabela 88.	Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych dla porównania DCV + ASV (Chayama 2014, pacjenci z nawrotem choroby)	243
Tabela 89.	Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla PR (pacjenci nieleczeni)	244
Tabela 90.	Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla TVR + PR oraz BOC + PR (pacjenci nieleczeni)	250
Tabela 91.	Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla TVR + PR oraz BOC + PR (pacjenci leczeni PR)	252
Tabela 92.	Zestawienie badań w toku dotyczących daklataswiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	254
Tabela 93.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (DCV)	263
Tabela 94.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TVR, BOC)	263
Tabela 95.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (PR)	265

20. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [6–8].....	18
Rysunek 2. Budowa cząsteczki wirusa HCV [10].....	19
Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZW C [18].....	21
Rysunek 4. FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [25].....	23
Rysunek 5. Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [28].....	24
Rysunek 6. Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2012 [34–46].....	27
Rysunek 7. Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2012 [34–46].....	27
Rysunek 8. Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [14].....	28
Rysunek 9. Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [16].....	36
Rysunek 10. Przeciwwskazania do terapii IFN α (AASLD 2014; VA/OPH 2014).....	37
Rysunek 11. Przeciwwskazania bezwzględne i względne do terapii IFN α (WHO 2014).....	38
Rysunek 12. Schematy leczenia PR uwzględnione w programie lekowym [76].....	46
Rysunek 13. Schematy leczenia TVR uwzględnione w programie lekowym (pacjenci z GT1) [76].....	46
Rysunek 14. Schematy leczenia BOC uwzględnione w programie lekowym (pacjenci z GT1) [76].....	47
Rysunek 15. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla DCV).....	95
Rysunek 16. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla TVR i BOC).....	97
Rysunek 17. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (analiza dla schematu PR).....	100

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

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

21.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy

21.3.1. Interwencja (DCV + inny doustny lek przeciwwirusowy)

Sulkowski 2014					
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy, porównanie w układzie grup równoległych					
Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + SOF w skojarzeniu lub nie z RBV u uprzednio nieleczonych oraz nieodpowiadających na leczenie BOC lub TVR ^a pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, 2 lub 3 ^a					
Kryteria włączenia					
1) wiek 18–70 lat; 2) BMI: 18–35 kg/m; 3) pacjenci z pWZW C zakażeni wirusem o genotypie 1; 4) stężenie RNA wirusa HCV $\geq 100\,000$ IU/ml; 5) pacjenci uprzednio nieleczeni (brak historii przyjmowania RBV, IFN w jakiegokolwiek postaci czy leków DAA przeznaczonych dla terapii HCV)					
Kryteria wykluczenia					
1) marskość wątroby potwierdzona przez biopsję przeprowadzoną w ciągu 24 mies. lub testem na markery włóknienia (wynik FibroTest $>0,72$ na skali 0–1 oraz wskaźnik APRI $>2^b$); 2) przewlekła choroba wątroby inna niż zakażenie HCV; 3) koinfekcja HBV lub HIV					
POPULACJA	DCV23+ SOF24 (grupa A)	DCV24+ SOF24 (grupa C)	DCV24+SOF24 +RBV24 (grupa E)	DCV12+ SOF12 (grupa G)	DCV12+SOF12 +RBV12 (grupa H)
Liczebność grup	15	14	15	41	41

Sulkowski 2014						
Wcześniejsze leczenie		ND	ND	ND	ND	ND
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		52,1 (bd)	52,7 (bd)	50,9 (bd)	50,9 (bd)	53,1 (bd)
Odsetek kobiet (%)		53%	36%	53%	51%	49%
Rasa (%)	Biała	73%	79%	80%	80%	80%
	Czarna	27%	21%	13%	12%	17%
	Azjatycka	0%	0%	7%	0%	0%
	Inna	0%	0%	0%	7%	2%
Genotyp (%)	1a	73%	71%	73%	83%	80%
	1b	27%	29%	27%	17%	20%
	Inny 1	0%	0%	0%	0%	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	27%	57%	27%	22%	37%
	CT	53%	36%	60%	51%	58%
	TT	20%	7%	13%	24%	5%
	Nieznany	0%	0%	0%	2%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,5 (0,5)	6,6 (0,3)	6,7 (0,6)	6,2 (0,5)	6,4 (0,6)
	<800 000 (%)	13%	0%	13%	39%	81%
	≥800 000 (%)	87%	100%	87%	61%	20%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	27%	43%	40%	37%	32%
	F2–3	53%	50%	40%	46%	54%
	F4	20%	7%	13%	15%	12%
	Nie raportowano	0%	0%	7%	2%	2%
Marskość wątroby (%)		0%	0%	0%	0%	0%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	ND	ND	ND	ND
	Inne	ND	ND	ND	ND	ND
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	ND	ND	ND	ND
	Pre (częściowa odpowiedź)	ND	ND	ND	ND	ND
	R (nawrót)	ND	ND	ND	ND	ND
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		ND	ND	ND	ND	ND

Sulkowski 2014	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (dwie tabletki powlekane 30 mg); • SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień (dwie tabletki 200 mg). • RBV podawana doustnie dwa razy dziennie (powlekane tabletki 200 mg) w dawce zależnej od masy ciała u chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 1; RBV: 1000 mg/dzień (5 tabletek), gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień (6 tabletek), gdy masa ciała ≥75 kg. <p>Grupa A: SOF przez 7 dni (1 tydzień), później SOF + DCV przez 23 tyg., Grupa C: DCV + SOF przez 24 tyg., Grupa E: DCV + SOF + RBV przez 24 tyg., Grupa G: DCV + SOF przez 12 tyg., Grupa H: DCV + SOF + RBV przez 12 tyg.</p>
Kointerwencje	Dopuszczono stosowanie PEG IFN α -2a (roztwór do wstrzykiwań 180 μ g/0,5 ml) w ramach terapii ratunkowej.
Okres obserwacji	FU (follow-up): 48 tyg. Okres obserwacji: 60 tyg. (OI: 12 tyg., FU: 48 tyg.) lub 72 tyg. (OI: 24 tyg., FU: 48 tyg.)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne
I^o punkt końcowy	SVR12
Randomizacja (1 pkt)	TAK, brak szczegółowego opisu procesu randomizacji. Ponadto, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • chorych uprzednio nieleczonych z planowanym OI o długości 23/24 tyg. – randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a lub 1b oraz liczbą pacjentów z genotypem 1b ograniczona do 4, • chorych uprzednio nieleczonych z planowanym OI długości 12 tyg. – randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a lub 1b oraz liczbą pacjentów z genotypem 1b ograniczoną do 8.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (z uwzględnieniem chorych, którzy przyjęli \geq 1 dawkę przypisaną terapii) Bezpieczeństwo: niejasne
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; utrata z badania opisana prawidłowo Wszyscy pacjenci ukończyli badanie. W trakcie trwania badania jeden pacjent przerwał terapię w grupie C (DCV24+SOF24): 1/14 (7%), przyczyna: AE – 1 (udar naczyniowy mózgu), ale pacjent pozostał do końca badania.
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb i Gilead Sciences (wówczas <i>Pharmasset</i>)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR4, SVR12, SVR 24, ETR), • zmiana w poziomie HCV RNA, • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. i 4.

NR – brak odpowiedzi na leczenie; PRe – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii

a) Niniejsza analiza obejmuje jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych IFN, z genotypem 1, dlatego w charakterystyce pominięto dane dla pacjentów z genotypem 2 lub 3 oraz chorych po niepowodzeniu terapii TVR/BOC.

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

Chayama 2014

Wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III:

- dla chorych nieleczonych – porównanie w układzie grup równoległych, randomizowane, otwarte,
- dla chorych uprzednio leczonych nieskutecznie (nawrót choroby) PR – jednoramienne.

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV względem TVR + PR w populacji japońskiej u pacjentów nieleczonych i z nawrotem pWZW C zakażonych wirusem o genotypie 1b.

Kryteria włączenia

- 1) wiek 20–70 lat (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby 20–75 lat);
- 2) poziom HCV RNA powyżej 100 000 IU/ml;
- 3) pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1b;
- 4) nieleczeni pacjenci nie byli poddani terapii HCV opartej na IFN, RBV czy DAA;
- 5) pacjenci z nawrotem choroby pod koniec wcześniejszego leczenia PR osiągnęli RNA HCV na poziomie niewykrywalności, który w ciągu pierwszych 24 tyg. okresu FU (ang. *follow-up*) wrócił do poziomu wykrywalności

Kryteria wykluczenia

- 1) pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym;
- 2) koinfekcja wirusem HBV lub HIV;
- 3) inne ciężkie lub niekontrolowane powikłania;
- 4) w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych – marskość wątroby.

POPULACJA	Uprzednio nieleczeni DCV24 + ASV24 (RCT)	Uprzednio nieleczeni TVR12 + PR24 (RCT)	Leczeni nieskutecznie PR (nawrót choroby) DCV24 + ASV24 (nRCT)
Liczebność grup	119	111	22
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	TAK
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	57 [20–70] ^a	56 [25–70] ^a	65 [45–75] ^a
Odsetek kobiet (%)	60%	51%	68%
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Czarna	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Inna	0%	0%
Genotyp (%)	1a	0%	0%
	1b	100%	100%
	Inny 1	0%	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	66%	67%
	CT	32%	29%
	TT	1%	4%
	Nieznany	bd	bd
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	6,84 (0,6)	6,76 (0,7)
	<800 000 (%)	6%	12%
	≥800 000 (%)	94%	88%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)^b	F0	40%	29%
	F1	21%	18%
	F2	14%	16%
	F3	13%	20%
	F4	5%	12%
	Nie raportowano	x	x
Marskość wątroby (%)^c	0%	12%	Niejasne

Chayama 2014				
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	ND	100%
	Inne	ND	ND	0%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	ND	0%
	PR _e (częściowa odpowiedź)	ND	ND	0%
	R (nawrót)	ND	ND	100%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		ND	ND	ND
INTERWENCJA				
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (tabletki), codziennie przez 24 tyg. • ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 200 mg/dzień (100 mg kapsułka 2 razy dziennie), codziennie przez 24 tyg. • TVR podawano doustnie trzy razy dziennie po 3 tabletki 250 mg (łączna dawka 2250 mg/dzień) wraz z PR przez 12 tyg., a później wyłącznie PR przez kolejne 12 tyg. • PR: PEG IFNα-2b podawano podskórnym raz w tygodniu w stężeniu 1,5 μg/kg. RBV podawano doustnie w formie kapsułek dwa razy dziennie w dziennej, łącznej dawce 600–1000 mg. 			
	<p>Grupa DCV24 + ASV24 (RCT): schemat DCV + ASV przez 24 tyg., Grupa TVR12 + PR24 (RCT): schemat TVR + PR przez 12 tyg., a następnie leczenie PR przez 12 tyg., Grupa DCV24 + ASV24 (nRCT): schemat DCV + ASV przez 24 tyg.</p>			
Kointerwencje	Bd			
Okres obserwacji	OI: 24 tyg.; FU (follow-up): 24 tyg. Okres obserwacji: 48 tyg.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA/IVC ^d			
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne			
I ^o punkt końcowy	SVR12			
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak szczegółowego opisu procesu randomizacji.			
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne			
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)			
Analiza wyników	Skuteczność: bd, Bezpieczeństwo: bd.			
Utrata z badania (0 pkt)	TAK: Utrata z badania opisana prawidłowo. <ul style="list-style-type: none"> • DCV + ASV (RCT): 6 (5%) z powodu AE, TVR + PR (RCT): 69 (62%) z powodu AE; • DCV + ASV (nRCT): 1 (5%). 			
Ocena w skali Jadad/NICE	1/5 w skali Jadad, 6/8 w skali NICE			
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb			

Chayama 2014**Parametry
podlegające ocenie
w badaniu****Skuteczność:**

- odpowiedź na leczenie (ETR, SVR12),
- przełom wirusologiczny.

Bezpieczeństwo:

- SAE, AE,
- utrata z badania,
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. i 4.

ALT – aminotransferaza alaninowa; NR – brak odpowiedzi na leczenie; PRe – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii;

a) Mediana [zakres].

b) Dane dotyczące stopnia włóknienia wątroby u włączonych do badania pacjentów opisano jako FibroTest.

c) Do grupy pacjentów nieleczonych nie włączano pacjentów z marskością, do grupy chorych z nawrotem choroby nie podano takich kryteriów, jedna osoba (5%) miała stopień włóknienia F4, jednak nie jest wiadome, czy pacjent ten miał marskość wątroby.

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

HALLMARK-DUAL

Wielośrodkowe badanie III fazy:

- dla chorych nieleczonych – porównanie w układzie grup równoległych, randomizowane, podwójnie zaślepione^a,
- dla chorych uprzednio leczonych nieskutecznie (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) PR – jednoramienne, otwarte.
- dla chorych z przeciwwskazaniami/nietolerancją leczenia PR – jednoramienne, otwarte.

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1b, bez historii wcześniejszego leczenia, uprzednio leczonych z brakiem odpowiedzi na PR lub niekwalifikujący się do/nietolerujący leczenia PR

Kryteria włączenia

- 1) wiek ≥ 18 lat; 2) BMI 18–35 kg/m²; 3) pacjenci z pWZW C zakażeni wirusem HCV o genotypie 1b; 4) choroba potwierdzona obecnością przeciwciał anti-HCV, RNA wirusa HCV, pozytywnym genotypowaniem HCV w ciągu 6 mies. poprzedzającymi badanie kwalifikacyjne lub pozytywną biopsją wątroby; 5) pacjenci włączeni do grupy nieleczonych – brak historii przyjmowania RBV, IFN w jakiegokolwiek postaci czy leków DAA przeznaczonych dla terapii HCV; 6) pacjenci włączeni do grupy opornych na leczenie – wcześniejsze leczenie PR nie przyniosło odpowiedzi^b lub tylko częściową odpowiedź^c; 7) pacjenci włączeni do grupy chorych uprzednio niekwalifikujących się do/ nietolerujących schematu PR – pacjenci z historią leczenia PR lub nie, którzy ponadto odznaczają się objawami: depresja, anemia, neutropenia lub wyrównane, zaawansowane włóknienie albo marskość wątroby z trombocytopenią; 8) RNA HCV przynajmniej na poziomie 10 000 IU/ml; 9) włączano pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną: biopsją przeprowadzoną w okresie do 3 lat, testem FibroScan; 10) (kobiety i mężczyźni) zobowiązanie do przestrzegania efektywnych metod antykoncepcji przez okres badania i przynajmniej 12 tyg. od ostatniej dawki leków; 11) negatywny wynik ciąży u kobiet przeprowadzony w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką leku; 12) kobiety niekarmiące; 13) mężczyźni, których partnerki nie są w ciąży.

Kryteria wykluczenia

- 1) przeszczep organu (m.in. wątroba; za wyjątkiem rogówki czy włosów), 2) w przypadku grupy pacjentów uprzednio niekwalifikujących się do/ nietolerujących schematu PR – pacjenci z depresją o wskaźniku PHQ-9 ≥ 20 ; 3) w pozostałych grupach – pacjenci o umiarkowanej/ ciężkiej depresji; 4) koinfekcja wirusem HBV lub HIV; 5) diagnoza nowotworu w okresie do 5 lat (za wyjątkiem raka in situ, raka podstawnomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry); 6) udokumentowany lub podejrzany rak wątrobowokomórkowy; 7) niewyrównana choroba wątroby; 8) zaburzenie medyczne przyczyniające się do przewlekłej choroby wątroby innej niż pWZW C; 9) diagnoza przewlekłego WZW B (w przypadku wyleczenia, pacjent może być włączony do badania), 10) choroba żołądkowo-jelitowa lub zabiegi chirurgiczne wpływające na absorpcję podanego leku; 11) historia infekcji HIV; 12) hemofilia; 13) niekontrolowana cukrzyca; 14) potwierdzone niekontrolowane nadciśnienie; 15) inny czynnik medyczny czy społeczny, wliczając uzależnienie od substancji czynnych, który podważa zasadność uczestnictwa pacjenta w badaniu; 16) historia diagnozy ciężkich zaburzeń psychiatrycznych, uwzględniając: schizofrenię, psychozę, chorobę dwubiegunową, zespół stresu pourazowego oraz manię; 17) brak możliwości przyjmowania leków drogą doustną; 18) ograniczony dostęp do żył; 19) niespełnienie minimalnych wymogów dot. wskaźników fizycznych i laboratoryjnych; 20) historia nadwrażliwości na leki o podobnej strukturze do DCV czy ASV; 21) przyjęcie leków badanych lub PLC do 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; 22) historia przyjmowania DAA (przeznaczonych do leczenia zakażenia HCV) oraz PEG IFN α czy RBV w okresie do 12 tyg. przed badaniem kwalifikacyjnym; 23) mężczyźni, których partnerki są w ciąży; 24) więźniowie lub osoby przetrzymywane; 25) pacjenci obowiązkowo hospitalizowani w celu leczenia chorób psychiatrycznych czy fizycznych (np. infekcyjnych).

POPULACJA	Uprzednio nieleczeni DCV24 + ASV24	Uprzednio nieleczeni PLC	Uprzednio leczeni nieskutecznie PR DCV24 + ASV24	DCV24 + ASV24 P-wskazania/ nietolerancja PR)
Liczebność grup	205	102	205	235
Wcześniejsze leczenie	ND	ND	TAK	TAK/NIE

HALLMARK-DUAL					
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	55 [20–79] ^d	54 [22–83] ^d	58 [23–77] ^d	60 [24–77] ^d	
Odsetek kobiet (%)	51%	47%	46%	58%	
Rasa (%)	Biała	66%	58%	72%	72%
	Czarna	7%	8%	5%	4%
	Azjatycka	25%	32%	22%	24%
	Inna	2%	2%	1%	0%
Genotyp (%)	1a	0%	0%	0%	0%
	1b	100%	100%	100%	100%
	Inny 1	0%	0%	0%	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	37%	bd	14%	35%
	CT	49%	bd	60%	43%
	TT	14%	bd	24%	17%
	Nieznany	0%	bd	1%	4%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	bd	bd	bd	bd
	<800 000 (%)	26%	25%	13%	20%
	≥800 000 (%)	74%	75%	87%	80%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd	bd	bd	bd
	F2–3	bd	bd	bd	bd ^e
	F4	bd	bd	bd	bd ^e
	Nie raportowano	bd	bd	bd	bd ^e
Marskość wątroby (%)	16%	16%	31%	47%	
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	ND	100%	bd
	Inne	ND	ND	0%	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	ND	58%	bd
	Pre (częściowa odpowiedź)	ND	ND	41%	bd
	R (nawrót)	ND	ND	1%	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND	ND	ND	niejasne ^f	
INTERWENCJA					
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (jedna tabletki 60 mg); • ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 200 mg/dzień (kapsułka 100 mg 2 x dzień). DCV24 + ASV24: DCV + ASV przez 24 tyg.				
Kointerwencje	Dopuszczalny schemat PR w ramach terapii ratunkowej u pacjentów z wcześniejszym brakiem odpowiedzi lub u nieleczonych niewłączonych do grupy PLC, u których odnotowano: przełom wirusologiczny, nieskuteczność leczenia, HCV RNA < 400 000 IU/ml, przedłużenie przestrzegania metod antykoncepcyjnych o kolejne 24 tyg. od ostatniej dawki PR. PEG IFNα–2a wstrzykiwano podskórnym w dawce 180 µg/0,5 ml raz dziennie. RBV podawano doustnie raz w tygodniu w dawce 1000 mg lub 1200 mg.				

HALLMARK-DUAL	
Okres obserwacji	Ol: 24 tyg., (w przypadku wprowadzenia terapii ratunkowej: 24 tyg. lub 48 tyg.) FU (follow-up): 24 tyg., Okres obserwacji: 48 tyg.; w przypadku grupy PLC: 60 tyg.; pacjenci podani terapii ratunkowej: 48 tyg. lub 72 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA/IVC ⁹
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority; Celem jest pokazanie, że dla SVR12 dolny próg przedziału 95% CI dla schematu DCV + ASV jest większy od wartości historycznej SVR12 (68%) uzyskanej dla schematu TVR + PR w badaniu ADVANCE</i>
I° punkt końcowy	SVR12 (w grupie pacjentów nieleczonych i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi)
Randomizacja (2 pkt)	TAK, pacjenci wcześniej nieleczeni zostali zrandomizowani metodą IVRS w proporcji 2:1 ze stratyfikacją ze względu na marskość wątroby. Badanie miało charakter zrandomizowany tylko przez pierwsze 12 tyg. trwania.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe, ale tylko do 12 tyg. terapii
Zaślepienie (1 pkt)	TAK (dot. ramion badania z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych: zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, badacze, analitycy, sponsor). Zaślepienie obejmowało tylko pierwsze 12 tyg. badania.
Analiza wyników	Skuteczność: mITT, Bezpieczeństwo: ITT
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; Nieleczeni: DCV + ASV 15 (7,3%), PLC: 0 (0%), uprzednio leczeni: DCV + ASV 28 (13,7%), p-wskazania/nietolerancja IFN: DCV + ASV 27 (11,5%); Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: <ul style="list-style-type: none"> • niska skuteczność: 3,9% vs 0,0% vs 12,7% vs 8,5%, • AE: 2,9% vs 0,0% vs 1,0% vs 0,9%, • utrata z FU (ang. <i>follow-up</i>): 0,5% vs 0,0% vs 0,0% vs 0,0%, • wycofanie zgody na badanie: 0,0% vs 0,0% vs 0,0% vs 1,7%, • decyzja pacjenta: 0,0% vs 0,0% vs 0,0% vs 0,4%.
Ocena w skali Jadad/NICE	4/5 w skali Jadad, 7/8 w skali NICE
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR12, ETR), • poziom HCV RNA, • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • utrata z badania, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. i 4.

NR – brak odpowiedzi na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii;

a) Podwójne zaślepienie obejmowało pierwsze 12 tyg. badania. Grupę PLC uwzględniono w analizie bezpieczeństwa, ale nie w analizie skuteczności.

b) Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PR definiowano jako pacjentów, u których nie odnotowano spadku HCV RNA przynajmniej o 1 log₁₀ IU/ml po 4 tyg. leczenia PR albo o 2 log₁₀ IU/ml po 12 tyg. leczenia.

c) Pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PR definiowano jako pacjentów, u których odnotowano spadek HCV RNA przynajmniej o 2 log₁₀ IU/ml po co najmniej 12 tyg. leczenia, ale u których nie zaobserwowano długotrwałego efektu w postaci poziomu RNA HCV na poziomie niewykrywalności.

d) Mediana [zakres].

e) Wśród subpopulacji pacjentów z wyrównanym, zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby z trombocytopenią, 8% pacjentów miało włóknienie wątroby w stopniu F3, 91% w F4 i dla 1% nie raportowano takich danych.

f) 170 pacjentów cierpiało na nietolerancję na schemat PR, 143 miało przeciwwskazania do stosowania PR oraz 80 pacjentów miało zarówno nietolerancję, jak i przeciwwskazania – łącznie opisano 393 pacjentów. Z kolei, populacja pacjentów w grupie DCV24 + ASV24 (p-wsk. /nietolerancja IFN/PR) liczyła 235.

g) Randomizacją objęto pacjentów uprzednio nieleczonych i dotyczyła grup: DCV24 + ASV24 oraz PLC. Grupy DCV24 + ASV24 (oporni na leczenie PR) oraz DCV24 + ASV24 (p-wsk. /nietolerancja IFN/PR) miały charakter nRCT.

Lok 2012^a

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy IIa, *proof-of-concept*.

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV względem DCV + ASV + PR^b u chorych na pWZW C zakażonych wirusem o genotypie 1a/1b, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

Kryteria włączenia

- 1) wiek 18–70 lat; 2) chorzy na pWZW C zakażeni wirusem o genotypie 1a/1b; 3) RNA HCV na poziomie $\geq 100\,000$ IU/ml; 4) pacjenci nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie PR^c

Kryteria wykluczenia

- 1) marskość wątroby potwierdzona badaniem FibroTest (wynik $>0,72$), wskaźnikiem APRI >2 lub biopsją wątroby wykonaną do 24 mies. przed badaniem.

POPULACJA ^a		DCV24 + ASV24 ^a
Liczebność grupy		11
Wcześniejsze leczenie		TAK
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		54 [36–61] ^d
Odsetek kobiet (%)		18%
Rasa (%)	Biała	82%
	Czarna	18%
	Azjatycka	0%
	Inna	0%
Genotyp (%)	1a	82%
	1b	18%
	Inny 1	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	9%
	CT	64%
	TT	27%
	Nieznany	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,8 (0,6)
	<800 000 (%)	0%
	$\geq 800\,000$ (%)	100%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd
	F1–3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd
Marskość wątroby (%)		0%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	100%
	Inne	0%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	100%
	PR _e (częściowa odpowiedź)	0%
	R (nawrót)	0%

Lok 2012 ^a	
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (jedna tabletki 60 mg), codziennie przez 24 tyg., • ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 1200 mg/dzień (dwie tabletki 600 mg), codziennie przez 24 tyg.. <p>Grupa DCV24 + ASV24: schemat DCV + ASV przez 24 tyg.</p>
Kointerwencje	W przypadku przełomu wirusologicznego, schemat PEG INF α -2a + RBV był dopuszczalny do stosowania w ramach terapii ratunkowej o okresie trwania nie dłuższym niż 48 tyg.
Okres obserwacji	OI: 24 tyg.; FU (follow-up): 48 tyg. Okres obserwacji: 72 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne
I^o punkt końcowy	SVR12
Randomizacja (1 pkt)	TAK, randomizacja w proporcji 1:1 ze stratyfikacją według genotypu wirusa (ograniczenie do nie więcej niż dwóch pacjentów zakażonych wirusem 1b na grupę).
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Zaślepienie (0 pkt)	NIE
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku), Bezpieczeństwo: niejasne
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; utrata z badania opisana prawidłowo. Wszyscy pacjenci ukończyli terapię. Nikt nie odpadł z badania z powodu AE.
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (RVR, SVR, ETR); • poziom HCV RNA, • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • rezygnacja z leczenia z powodu AE, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

ALT – aminotransferaza alaninowa; NR – brak odpowiedzi na leczenie; PRe – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii; RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (ang. *rapid viral response*)

a) Badania opisane w Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano różne grupy z badania

b) Scharakteryzowano wyłącznie zrandomizowane ramię DCV + ASV i pominięto ramię DCV + ASV + PR z uwagi iż, nie było przedmiotem niniejszej analizy.

c) Pacjentów nieodpowiadających na leczenie PR zdefiniowano jako pacjentów uprzednio leczonych schematem PR przez co najmniej 12 tyg., jednakże nie doszło do spadku poziomu HCV RNA wirusa <2 log₁₀ względem punktu wyjściowego.

d) Mediana [zakres].

Lok 2014^a

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy IIa, porównanie w grupach równoległych

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + ASV względem DCV + ASV + RBV oraz DCV + ASV + PR^b u chorych na pWZW C zakażonych wirusem o genotypie 1a/1b, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie

Kryteria włączenia

- 1) wiek 18–70 lat; 2) chorzy na pWZW C zakażeni wirusem o genotypie 1a/1b; 3) RNA HCV na poziomie $\geq 100\,000$ IU/ml; 4) pacjenci nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie PR^c

Kryteria wykluczenia

- 1) współzakażenie HBV lub HIV; 2) marskość wątroby potwierdzona badaniem FibroTest (wynik $>0,72$), wskaźnikiem APRI >2 lub biopsją wątroby wykonaną do 24 mies. przed badaniem; 3) poziom aminotransferazy alaniny więcej niż 5-krotnie przekraczający dozwolony górny limit; poziom bilirubiny co najmniej 1,5-krotnie przewyższający górny limit, liczba płytek $\leq 90\,000/\text{ml}$ oraz poziom albuminy $<3,2$ g/dl.

POPULACJA		DCV24 + ASV24 (60 mg, 200 mg BID)	DCV24 + ASV24 (60 mg, 200 mg QD)	DCV24 + ASV24 + RBV ^d
Liczebność grup		18	20	22
Wcześniejsze leczenie		TAK	TAK	TAK
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		57 ^e (bd)	54 ^e (bd)	55 ^e (bd)
Odsetek kobiet (%)		39%	35%	41%
Rasa (%)	Biała	61%	65%	86%
	Czarna	28%	20%	9%
	Azjatycka	bd	bd	bd
	Inna	11%	15%	5%
Genotyp (%)	1a	0%	0%	82%
	1b	100%	100%	18%
	Inny 1	0%	0%	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	6%	0%	0%
	CT	78%	90%	73%
	TT	17%	10%	27%
	Nieznany	0%	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,7 (0,6)	6,6 (0,5)	6,4 (1,3)
	<800 000 (%)	bd	bd	bd
	$\geq 800\,000$ (%)	bd	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	17%	15%	14%
	F2–3	61%	60%	45%
	F4 ^e	17%	15%	41%
	Nie raportowano	6%	10%	0%
	Marskość wątroby (%)	0%	0%	0%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	100%	100%	100%
	Inne	0%	0%	0%

Lok 2014 ^a				
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	100%	100%	100%
	PRe (częściowa odpowiedź)	0%	0%	0%
	R	0%	0%	0%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		ND	ND	ND
INTERWENCJA				
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (tabletki 60 mg), codziennie przez 24 tyg., • ASV: doustnie jeden raz dziennie, łączna dawka 200 mg/dzień (tabletki 200 mg) lub dwa razy dziennie 400 mg/dzień (dwie tabletki 200 mg), codziennie przez 24 tyg., • RBV podawano doustnie w formie kapsułek dwa razy dziennie w dawce zależnej od wagi (1000 mg/dzień gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). <p>Grupa DCV24 + ASV24: schemat DCV + ASV przez 24 tyg., Grupa DCV24 + ASV24 + RBV: schemat DCV + ASV + RBV przez 24 tyg.</p>			
Kointerwencje	W przypadku przełomu wirusologicznego, schemat PEG IFN α -2a + RBV był dopuszczalny w ramach terapii ratunkowej. U pacjentów przyjmujących już RBV w ramach głównej interwencji, dodawano wyłącznie PEG IFN α -2a.			
Okres obserwacji	OI: 24 tyg.; FU (follow-up): 24 tyg. Okres obserwacji: 48 tyg.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne			
I ^o punkt końcowy	SVR12			
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja opierała się na metodzie IVRS.			
Ukrycie kodu randomizacji	TAK			
Zaślepienie (0 pkt)	NIE			
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku), Bezpieczeństwo: niejasne.			
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; utrata z badania opisana prawidłowo. Żaden z pacjentów nie wycofał się z badania.			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (RVR, SVR, ETR), • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby, • poziom RNA HCV. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • rezygnacja z leczenia z powodu AE, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. i 4. 			

ALT – aminotransferaza alaninowa; NR – brak odpowiedzi na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii; IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (*ang. Interactive voice response systems*)

a) Badania opisane w Lok 2012 i Lok 2014, oparte są na jednym badaniu NCT01012895. Potraktowano je jako dwa osobne badania, gdyż w danych publikacjach raportowano różne grupy z badania.

b) Ramię DCV + ASV + PR pominięto w opisie, gdyż nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy.

c) Pacjentów nieodpowiadających na leczenie PR zdefiniowano jako pacjentów uprzednio leczonych schematem PR przez co najmniej 12 tyg., jednakże nie doszło do spadku poziomu HCV RNA wirusa <2 log₁₀ względem punktu wyjściowego.

d) Odsetek włączonych chorych zakażonych wirusem o genotypie 1b ograniczony do 20%. Brak wyników dla skuteczności dla tej grupy, raportowano natomiast wyniki dot. bezpieczeństwa.

e) Mediana.

f) W wynikach badania w miejsce kategorii „F4” wprowadzono kategorię „>F3”, do której wliczano pacjentów ocenianych na „>F3”, ale wykazujących wynik Fibrotest ≤0,72 lub brak marskości w biopsji wątroby.

Kumada 2014

Wielośrodkowe dwuramienne, otwarte badanie kliniczne fazy III.

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu DCV + ASV w populacji japońskiej u chorych na pWZW C zakażonych wirusem o genotypie 1b, którzy nie tolerują/ nie kwalifikują się do leczenia PR lub leczenie PR jest u nich nieskuteczne.

Kryteria włączenia

1) wiek 20–75 lat; 2) BMI: 16–35 kg/m²; 3) pacjenci zakażeni wirusem o genotypie 1b; 4) poziom HCV RNA ≥ 100 000 IU/ml; 5) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PR nie mogą być poddani terapii opartej na IFN z uwagi na komplikacje medyczne (np. anemia, neutropenia, depresja), wiek lub inne czynniki (np. cukrzyca, choroby autoimmunologiczne), oraz nie byli wcześniej poddani leczeniu; 6) pacjenci nietolerujący terapii opartej na IFN, byli leczeni przez nie dłużej niż 12 tyg. i zrezygnowali z terapii PR z uwagi na działania toksyczne związane z przyjmowaniem IFN lub RBV; 7) pacjenci nieodpowiadający na leczenie PR (12 tyg. terapii RNA HCV przyniosło spadek poziomu RNA HCV <2 log₁₀ względem punktu wyjściowego) oraz pacjenci z odpowiedzią częściową (>12 tyg. leczenie nie przyniosło spadku RNA HCV do poziomu niewykrywalności); 8) (dotyczy nie więcej niż 10% włączonych do badania chorych) pacjenci z wyrównaną marskością wątroby poświadczoną biopsją lub spełniającą warunki algorytmu opisanego w publikacji Ikeda 2000 [254].

Kryteria wykluczenia

1) pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym; 2) współzakażenie wirusem HBV lub HIV; 3) uprzednie stosowanie inhibitorów proteazy NS5A lub NS3; 4) poziom aminotransferazy alaniny 5-krotnie przewyższający dopuszczalny górny limit; 5) poziom całkowitej bilirubiny ≥2 mg/dl; 6) międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (czasu protrombinowego) na poziomie ≥1,7; 7) poziom albuminy ≤3,5 g/dl; 8) liczba płytek krwi <50 000/mm³.

POPULACJA	DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja PR)	DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie)
Liczebność grup	135	87
Wcześniejsze leczenie	NIE/TAK ^a	TAK
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64 [24–75] ^b	60 [42–74] ^b
Odsetek kobiet (%)	72%	55%
Rasa (%)	Biała	0%
	Czarna	0%
	Azjatycka	100%
	Inna	0%
Genotyp (%)	1a	0%
	1b	100%
	Inny 1	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	70%
	CT	30%
	TT	1%
	Nieznany	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	
	6,6 (0,6)	6,8 (0,5)

Kumada 2014			
	<800 000 (%)	19%	8%
	≥800 000 (%)	81%	92%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd	bd
	F2–3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)		8%	13%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	26%	100%
	Inne	ND	0%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	55% ^c
	PRe (częściowa odpowiedź)	ND	41% ^c
	R	ND	0%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		26%/74%	ND
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (tabletki), codziennie przez 24 tyg., • ASV: doustnie 200 mg/dzień, łączna dawka (po jednej kapsułce 100 mg 2 x dzień), codziennie przez 24 tyg. <p>Grupa DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja IFN): schemat DCV + ASV przez 24 tyg., Grupa DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie): schemat DCV + ASV przez 24 tyg.</p>		
Kointerwencje	W grupie pacjentów wcześniej nieodpowiadających na leczenie, w przypadku odnotowania nieskuteczności obecnej terapii (w 8 tyg. leczenia lub później: wzrost poziomu wirusa o 1 log ₁₀ lub RNA HCV na poziomie ≥15 IU/ml), schemat PR jest dopuszczalny w ramach terapii ratunkowej (czas trwania: 24 tyg.).		
Okres obserwacji	OI: 24 tyg. FU (follow-up): 24 tyg. Okres obserwacji: 48 tyg. (w przypadku zastosowania terapii ratunkowej, okres obserwacji przedłuża się o 24 tyg. względem momentu rozpoczęcia terapii ratunkowej)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC		
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne		
I° punkt końcowy	SVR24		
Randomizacja (ND)	ND		
Ukrycie kodu randomizacji	ND		
Zasłepienie (ND)	ND		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (ocenie podlegali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leków); Bezpieczeństwo: mITT.		

Kumada 2014

Utrata z badania (ND)	TAK; Okres badania (OI): Grupa DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja IFN): 14 (10%); Grupa DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie): 14 (16%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo: AE: 7%; 2%; brak skuteczności: 3%; 13%; decyzja pacjenta: 1%; 1%.
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (RVR, SVR, ETR), • poziom RNA HCV, • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby. Bezpieczeństwo: • SAE, • AE, • utrata z badania z powodu AE, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

W badaniu NR – brak odpowiedzi na leczenie; PRe – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii;
a) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PR nie byli uprzednio leczeni. Pacjenci nietolerujący schematu PR wykazali nietolerancję na leczenie w ciągu 12 tyg. przyjmowania IFN/RBV.
b) Mediana [zakres].
c) Z uwagi na niepełne dane, 3% pacjentów nie mogli zostać przyporządkowani do NR lub PRe i przez autorów zostali przypisani do kategorii „Inni”.

Suzuki 2013

Wieloośrodkowe, dwuramienne, otwarte badanie kliniczne fazy IIa.

Badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania schematu DCV + ASV w populacji japońskiej u chorych na pWZW C zakażonych wirusem o genotypie 1, u których leczenie PR okazało się nieskuteczne, z powodów medycznych nieuzasadnione (takich jak m.in.: wiek, depresja, anemia, mielosupresja, cukrzyca; populacja wcześniej nieleczona) lub pacjenci wykazywali nietolerancję na IFN/RBV (która objawiła się w przebiegu 12 tyg. uprzedniej terapii PR).

Kryteria włączenia

1) wiek 20–75 lat; 2) pacjenci zakażeni wirusem o genotypie 1; 3) poziom HCV RNA powyżej 100 000 IU/ml utrzymujący się przez co najmniej 6 mies.; 4) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PR, którzy nie mogą być poddani terapii opartej na IFN z uwagi na powikłania medyczne (np. anemia, depresja, mielosupresja) lub wiek, oraz nie byli wcześniej leczeni; 5) pacjenci nietolerujący terapii opartej na IFN, którzy byli poddani leczeniu przez nie dłużej niż 12 tyg. i zrezygnowali z niego z uwagi na działania toksyczne związane z przyjmowaniem IFN lub RBV; 6) pacjenci nieodpowiadający na leczenie PR, którzy odnotowali $<2 \log_{10}$ spadek poziomu RNA HCV w osoczu; 7) kobiety w wieku rozrodczym stosujące metody antykoncepcyjne.

Kryteria wykluczenia

1) pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym; 2) inna przewlekła choroba wątroby; 3) krwawienie z żyłaków; 4) encefalopatia wątrobową; 5) wodobrzusze wymagające stosowania diuretyków lub dokonywania zabiegu paracentezy; 6) współzakażenie wirusem HBV lub HIV; 7) inne znaczące powikłania medyczne; 8) uprzednie stosowanie inhibitorów proteazy NS5A lub NS3; 9) przyjmowanie badanych leków w okresie do 4 tyg. przed badaniem; 10) wskaźniki laboratoryjne: poziom aminotransferazy alaniny 5-krotnie przewyższający górny limit, poziom bilirubiny całkowitej ≥ 2 mg/dl, poziom bilirubiny bezpośredniej $>1,5$ -krotnie przekraczający górny limit dopuszczalności, międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (czasu protrombinowego) na poziomie $\geq 1,7$, poziom albuminy $\leq 3,5$ g/dl, poziom hemoglobiny $<9,0$ g/dl, liczba białych krwinek $<1500/\text{mm}^3$, liczba neutrofilii $<750/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom kreatyniny $>1,8$ -krotnie przewyższający górny limit dopuszczalności.

POPULACJA	DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie)	DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja IFN)
Liczebność grup	21	22
Wcześniejsze leczenie	TAK	NIE/TAK ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	61 [31–70] ^b	68 [47–75] ^b
Odsetek kobiet (%)	62%	73%
Rasa (%)	Biała	0%
		0%

Suzuki 2013			
	Czarna	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Inna	0%	0%
Genotyp (%)	1a	0%	0%
	1b	100%	100%
	Inny 1	0%	0%
Polimorfizm genu IL28B (%)	CC	14%	73
	CT	86%	27
	TT	0%	0%
	Nieznany	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	6,8 (0,5)	6,6 (0,6)
	<800 000 (%)	bd	bd
	≥800 000 (%)	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd	bd
	F2–3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)		0%*	bd
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	100%	18%
	Inne	0%	0%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	100%	ND
	PRe (częściowa odpowiedź)	bd	ND
	R	bd	ND
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		ND	18%/82%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień (2 tabletki po 30 mg), codziennie przez 24 tyg., • ASV: doustnie dwa razy dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień (dwie tabletki 200 mg)^c codziennie przez 24 tyg. <p>Pacjenci z grupy „sentinel” stosowali początkowo dawkę ASV 600 mg (3 tabletki 200 mg) BID, potem dawka została zmniejszona do wyżej opisanej. Grupa DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie): schemat DCV + ASV przez 24 tyg., Grupa DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja IFN): schemat DCV + ASV przez 24 tyg.</p>		
Kointerwencje	Pacjenci doświadczający przełomu wirusologicznego w 2 tyg. badania lub później oraz pacjenci, u których poziom RNA HCV w tyg. 4 badania lub później wynosił ≥15 IU/ml, mogli podjąć terapię ratunkową (leczenie PR do 48 tyg.) równoległe z główną interwencją.		
Okres obserwacji	OI: 24 tyg.; FU (follow-up): 24 tyg.; Okres obserwacji: 48 tyg. (w przypadku pacjentów stosujących terapię ratunkową, ten okres mógł się przedłużyć do 48 tyg.)		

Suzuki 2013	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Niejasne</i>
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja (ND)	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie (ND)	ND
Analiza wyników	Skuteczność: niejasne; Bezpieczeństwo: niejasne.
Utrata z badania (ND)	TAK; <u>Okres badania (OI):</u> Grupa DCV24 + ASV24 (uprzednio leczeni nieskutecznie): 3 (14%); Grupa DCV24 + ASV24 (p-wsk./nietolerancja IFN): 4 (18%). Pacjenci przegrali leczenie, ale część pozostała dalej w badaniu. Opis jest niejasny pod względem liczby pacjentów kontynuujących uczestnictwo w badaniu.
Ocena w skali NICE	5/8
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (RVR, SVR, ETR), • poziom HCV RNA, • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • utrata z badania, • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. i 4.

* nie włączano chorych z marskością wątroby, jednak na podstawie wskaźnika APRI >2 u 4 pacjentów prawdopodobnie była obecna marskość wątroby;

NR – brak odpowiedzi na leczenie; PRe – częściowa odpowiedź na leczenie; R – nawrót choroby; ND – nie dotyczy; ETR – odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia terapii;

a) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PR nie byli uprzednio leczeni. Pacjenci nietolerujący schematu PR wykazali nietolerancję na leczenie w ciągu 12 tyg. przyjmowania IFN/RBV.

b) Mediana [zakres].

c) Dawka ASV została zredukowana z planowanej 1200 mg/dzień do 400 mg/dzień z uwagi na doniesienia o wpływie dużej dawki ASV na podniesienie poziomu aminotransferazy u pacjentów. Grupa pacjentów nieodpowiadających na leczenie PR, która została poddana wstępnym badaniom bezpieczeństwa o długości 4 tyg., przyjmowała jeszcze zwiększoną dawkę ASV.

21.3.2. Komparatory

21.3.2.1. TVR/BOC + PR

Tabela 72.
Informacje dotyczące pacjentów i metodyki badań opartych na schemacie TVR + PR oraz BOC + PR włączonych do analizy klinicznej

Badanie	N	Wiek (lata)*	G	TN/TE	Marskość [%]	Interwencja	OI [tyg.]	Metodyka						Sponsor
								Rodzaj badania	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Testowana hipoteza	Zaślepienie TAK / NIE	Utrata z badania n [%]	Ocena JADAD	
ADVANCE	363	49 [19–69]a	1	TN	6%	T12 + PR24-48	24 lub 48	RCT	IIA	Superiority	TAK	Niejasne	2/5	Tibotec & Vertex Pharmaceuticals
ATTAIN	384	52	1	TE	20%	TVR12 + PR48	48	RCT	IIA	Non-inferiority	TAK	29 (8%)	5/5	Janssen Research and Development
Kumada 2012	126	53 [20–65]a	1	TN	Brak danych	TVR12 + PR24	24	RCT	IIA	Superiority	NIE	Niejasne	1/5	Brak danych
OPTIMIZE	740	48 (11)	1	TN	14%	TVR12 (BID) + PR24-48 TVR12 (TID) + PR24-48	24 lub 48	RCT	IIA	Non-inferiority	NIE	74 (10%)	3/5	Janssen Pharmaceuticals & Vertex Pharmaceuticals
REALIZE	266	51 [23–69]	1	TE	27%	TVR12 + PR48	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	Niejasne	4/5	Tibotec & Vertex Pharmaceuticals
RESPOND-2	162	52,9	1	TE	10%	PR4 + BOC32 + PR32-48	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	Niejasne	4/5	Schering-Plough
SPRINT-1	103	47,7 (7,4)	1	TN	7%	PR4 + BOC24 + PR24	28	RCT	IIA	Superiority	NIE	Niejasne	2/5	Merck
SPRINT-2	368	50 (9)	1	TN	9%	PR4 + BOC24 + PR24-48	28 lub 48	RCT	IIA	Superiority	TAK	Niejasne	4/5	Schering-Plough

*Średnia (SD) [zakres]; TN – pacjenci nieleczeni, TE – pacjenci uprzednio leczeni PR

a) Mediana [zakres]

W badaniu Kumada 2012 dwóch pacjentów miało genotyp 1a (1,6% populacji), jednak zdecydowano o prezentacji wyników dla wszystkich pacjentów jako dla pacjentów z genotypem 1b.

Tabela 73.

Informacje dotyczące kryteriów i punktów końcowych badań opartych na schemacie TVR + PR oraz BOC + PR włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
ADVANCE	1) Wiek 18–70 lat; 2) Przewlekłe HCV potwierdzone biopsją wątroby, GT1, 5) Neutrofile >1500/mm ³ , 6) Płytki krwi > 90 000/mm ³ ; 7) Hb ≥ 12g/dl (kobiety) ≥ 13g/dl (mężczyźni)	1) Niewyrównana choroba wątroby, 2) Inna niż HCV choroba wątroby; 3) HCC; 4) HBV; 5) HIV	Skuteczność: SVR24, SVR72, SVR4, SVR12, EOTR, zmiana poziomu HCV RNA Bezpieczeństwo: AE	TVR: Doustnie, co 8 godz. po 750 mg, codziennie przez 12 tyg., PEG IFN α -2a (produkt leczniczy Pegasys): Podskórnym, w dawce 180 μ g/tydz, raz w tygodniu przez 24–48 tyg., RBV (produkt leczniczy Copegus): Doustnie, w dawce dobowej zależnej od masy ciała pacjenta 1000 mg przy < 75 kg i 1200 mg przy ≥ 75 kg, codziennie przez 24–48 tyg.	41%
ATTAIN	1) Wiek ≥18 lat; 2) Przewlekłe HCV GT1; 3) Wyrównana choroba wątroby; 4) Poziom HCV RNA > 10 000 IU/ml; 5) Brak lub częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie PR; 6) Pacjenci z brakiem odpowiedzi musieli otrzymać co najmniej 12 tygodni leczenia PR, z 2 log ₁₀ spadkiem HCV RNA do 12 tygodnia terapii oraz wykrywalnym poziomem HCV RNA podczas ostatniego pomiaru 7) Pacjenci z częściową odpowiedzią musieli otrzymać co najmniej 20 tygodni terapii PR, z ≥ 2 log ₁₀ spadkiem HCV RNA do 12 tygodnia terapii oraz wykrywalnym poziomem HCV RNA podczas ostatniego pomiaru, lecz nie wcześniej niż w 20 tygodniu	1) Niewyrównana choroba wątroby; 2) Choroby wątroby o innej etiologii niż HCV; 3) HCC; 4) Koinfekcja HVA, HBV, HIV, HCV genotypu innego niż GT1; 5) Wcześniejsza terapia przeciwko HCV innym niż PR; 6) Kliniczne przeciwwskazania dla terapii PR; 7) Wyniki badań laboratoryjnych: płytki krwi < 90000/mm ³ , neutrofile < 500/mm ³ , hemoglobina < 12 g/dl (kobiety), < 13 g/dl (mężczyźni), kreatynina > 1,5 mg/dl, poziom ALT lub AST > 10 x od górnej granicy normy (ULN), bilirubina > 1,5 x ULN, alfa-fetoproteina > 100 ng/ml, przeciwciała antykomórkowe (ANA) > 1:160, tyreotropina < 1 x dolnej granicy normy (LLN) lub > 1,5 x ULN; 8) Występowanie jakiegokolwiek klinicznie istotnej choroby zagrażającej bezpieczeństwu pacjenta lub wpływającej na udział w badaniu; 9) Kobiety w ciąży lub planujące ciążę	Skuteczność: proporcja pacjentów z SVR12, RVR, niepowodzenie terapii, przełom wirusologiczny, nawrót Bezpieczeństwo: AE, badania laboratoryjne (hematologiczne, osocze, analiza moczu), HRQOL, upośledzenie wydajności w pracy i codziennych czynnościach	TVR: Doustnie, trzy razy dziennie, (co 7–9 godz), po 750 mg, codziennie, przez 12 tyg., PEG IFN α -2a: Podskórnym, w dawce 180 μ g/tydz, raz w tygodniu przez 48 tyg., RBV: Doustnie, w dawce dobowej zależnej od masy ciała pacjenta 1000 mg przy < 75 kg i 1200 mg przy ≥ 75 kg, codziennie przez 48 tyg.	57%
Kumada 2012	1) Zdiagnozowane przewlekłe HCV; 2) Brak wcześniejszego leczenia przeciwko HCV; 3) HCV GT1 potwierdzone sekwencjonowaniem	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) HBV; 3) HCC lub inny nowotwór złośliwy w historii klinicznej; 4) Choroba wątroby na tle	Skuteczność: zmiana poziomu HCV RNA, RVR, SVR Bezpieczeństwo: AE	TVR: Doustnie, trzy razy dziennie (co 8 godz.) po 750 mg, przez 12 tyg., PEG IFN α -2b (produkt leczniczy PegIntron): Podskórnym, mediana dawki 1,5	98,4%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
	regiony NS5B; 4) Poziom HCV RNA $\geq 5.0 \log_{10}$ IU/ml zmierzony testem COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics); 5) Narodowość japońska; 6) Wiek 20–60 lat; 7) Masa ciała > 40 kg i ≤ 120 kg; 7) Kobiety nie będące w ciąży i nie planujące ciąży do 24 tygodni po zakończeniu terapii;	autoimmunologicznym, alkoholowym, hemochromatoza lub inne schorzenie przewlekłe inne niż HCV; 5) Przewleka choroba nerek lub wartość klirensu kreatyniny ≤ 50 ml/min; 6) Hb < 12 g/dl, neutrofile < 1500 /mm ³ , płytki krwi $< 100\ 000$ /mm ³ ; 7) Ciąża, planowanie ciąży lub ojcostwa w okresie trwania terapii		$\mu\text{g/kg}$ (zakres 1,250–1,739 $\mu\text{g/kg}$) na tydzień, raz w tygodniu, przez 24 tyg. RBV (produkt leczniczy Rebetol): Doustnie, dwa razy dziennie w dawce dobowej zależnej od masy ciała pacjenta, 600 mg przy ≤ 60 kg, 800 mg dla >60 kg i ≤ 80 kg, 1000 mg > 80 kg, codziennie przez 24 tyg.	
OPTIMIZE	1) Wiek 18–70 lat; 2) Brak wcześniejszego leczenia przeciwko HCV; 3) Poziom HCV RNA > 1000 IU/ml; 4) Przewlekłe HCV potwierdzone wykrywalnym poziomem HCV RNA na > 6 miesięcy przed skринingiem lub diagnozę histologiczną w oparciu o wyniki biopsji wątroby; 5) Udokumentowana biopsja wątroby na < 2 lata przed lub wykonaną podczas skринingu	1) HCV o genotypie innym niż GT1; 2) Wcześniejsze leczenie przeciwko HCV; 3) Niewyrównana choroba wątroby; 4) HCC; 5) Jakakolwiek istotna klinicznie choroba wątroby inna niż HCV, w tym marskość o podłożu alkoholizmu i uzależnienia od narkotyków	Skuteczność: zmiany poziomu HCV RNA, SVR, RVR, nawrót, niepowodzenie terapii, wpływ genotypu IL28B oraz stadium marskości wątroby na terapię, ocena farmakokinetyki TVR, powstawanie mutacji w domenie NS3/4A wirusa HCV Bezpieczeństwo: AE, wyniki badań laboratoryjnych	TVR: Doustnie, dwa razy dziennie po 1125 mg lub co 8 godz. po 750 mg, codziennie przez 12 tyg., PEG IFN α -2a: Podskórnym, w dawce 180 $\mu\text{g/tydz}$, raz w tygodniu przez 24 lub 48 tyg., RBV: Doustnie, w dawce dobowej zależnej od masy ciała pacjenta 1000 mg przy < 75 kg i 1200 mg przy ≥ 75 kg, codziennie przez 24 lub 48 tyg.	43%
REALIZE	1) Wiek 18–70 lat; 2) Przewlekłe HCV GT1; 3) Brak SVR pomimo leczenia PEG INF + RBV (min. 80% zalecanej dawki i dostępne dane odnośnie wcześniejszego leczenia); 4) Wykrywalny poziom HCV RNA; 5) Biopsja w ciągu ostatnich 18 miesięcy, 5) Neutrofile ≥ 1200 /mm ³ , 6) Płytki krwi $\geq 90\ 000$ /mm ³ , 7) Hb ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni).	1) Niewyrównana choroba wątroby, 2) Choroba wątroby o źródłach innych niż infekcja HCV; 3) Nowotwór	Skuteczność: SVR 24, RVR, nawrót, niepowodzenie terapii, zmiana poziomu HCV RNA w \log_{10} od baseline, powstawanie mutacji w domenie NS3/4A wirusa HCV Bezpieczeństwo: AE	TVR (produkt leczniczy Tibotec): Doustnie, co 8 godz. po 750 mg, codziennie przez 12 tyg., PEG IFN α -2a (produkt leczniczy Pegasys): Podskórnym, w dawce 180 $\mu\text{g/tydz}$, raz w tygodniu przez 48 tyg., RBV (produkt leczniczy Copegus): Doustnie, w dawce dobowej zależnej od masy ciała pacjenta 1000–1200 mg codziennie przez 48 tyg.	45%
RESPOND-2	1) Wcześniejsze leczenie PEG INF \pm RBV min. 12 tygodni; 2) Niewykrywalny poziom HCV RNA na 30 dni po zakończeniu leczenia oraz wykrywalny poziom w okresie follow-up lub udokumentowany spadek HCV RNA $\geq 2\log_{10}$ w 12 tyg. leczenia; 3) Przewlekła infekcja HCV GT1; 4) Biopsja	1) Koinfekcja HIV lub HBV; 2) Konieczność przerwania wcześniejszej terapii PEG INF + RBV z powodu wystąpienia AE; 3) Leczenie RBV na 90 dni i interferonem α na 1 miesiąc przed skринingiem; 4) Leczenie HCV jednym z badanych leków, przyjmowanie formuły roślinnej o	Skuteczność: SVR24, EVR, SVR12, SVR72, przełom wirusologiczny, nawrót Bezpieczeństwo: AE	BOC: Doustnie, trzy razy dziennie po 800 mg (4 tabletki po 200 mg), codziennie przez 32 tyg., PEG IFN α -2b: Podskórnym, w dawce 1,5 $\mu\text{g/kg/tydz}$, raz w tygodniu, przez 48 tyg., RBV: Doustnie, dwa razy dziennie, w dawce 600–1400 mg zależnej od masy ciała pacjenta, codziennie, przez 48 tyg.	41%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
	lub histologia potwierdzająca przewlekłą infekcję HCV; 5) Pacjenci z włóknieniem pomostowym lub marskością muszą mieć wykonane USG w okresie 6 msc. od włączenia do badania, wykluczające HCC; 6) Wiek ≥ 18 lat; 7) Waga 40–125 kg; 8) Pacjenci oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji	znany wpływ toksyczny na wątrobę; 5) Udział w innym badaniu klinicznym na 30 dni przed randomizacją lub chęć wzięcia udziału w innym badaniu klinicznym; 6) Niewyrównana choroba wątroby np. wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatie; 7) Cukrzyca lub nadciśnienie z klinicznie istotnymi powikłaniami wzroku; 8) Choroba psychiczna w wywiadzie; 8) Klinicznie potwierdzony nałóg narkotykowy; 9) Jakakolwiek choroba która może wpływać na udział pacjenta w badaniu oraz zakończenie przez niego badania; 10) Nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie; 11) Cięża lub karmienie piersią; 12) Pacjenci będący częścią personelu zaangażowanego w prowadzenie badania lub ich rodziną; 13) Pacjenci u których wystąpiły zagrażające życiu SAE w okresie skringingu; 14) Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni); Neutrofile < 1500/mm ³ ; Płytki krwi < 100 000/mm ³ ; Bilirubina > 1,5*ULN, Albumina < LLN, TSH > 1,2*ULN lub < 0,8*ULN, kreatynina > ULN, 15) Glukoza, α -fetoproteina w normie określonej w protokole badania 16) PT/PTT > 10% powyżej normy; ANA > 1:320			
SPRINT-1	1) TN; 2) HCV GT1; 3) Wiek 18–60 lat; 4) Biopsja wątroby wykonana w czasie ostatnich 5 lat, potwierdzająca diagnozę; 5) Parametry laboratoryjne: Hb ≥ 130 g/l (mężczyźni), ≥ 120 g/l (kobiety); neutrofile $1,5 \cdot 10^9/l$, płytki krwi $100 \cdot 10^9/l$, bilirubina, albumina i kreatynina w normie.	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Koinfekcja HIV, 3) Transplantacja organu; 4) Choroba wątroby inna niż WZW-C, 5) Choroba psychiczna w wywiadzie; 6) Padaczka; 7) Choroba układu krążenia; 8) Hemoglobinopatie; 9) Hemofilia; 10) Niekontrolowana cukrzyca typu 2; 11) Choroba autoimmunologiczna	Skuteczność: SVR24, przełom wirusologiczny, wystąpienie mutacji wirusa HCV Bezpieczeństwo: AE	BOC: Doustnie, trzy razy dziennie po 800 mg, codziennie, przez 24 tyg., PEG IFN α -2b: Podskórnym, w dawce 1,5 μ g/kg na tydz., raz w tygodniu, przez 48 tyg., RBV: Doustnie, dwa razy dziennie, w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała pacjenta, codziennie, przez 48 tyg.	36%
SPRINT-2	1) TN, 2) Wiek ≥ 18 lat, 3) Waga 40–	1) Choroba wątroby o przyczynie innej	Skuteczność: SVR24,	BOC: Doustnie, trzy razy dziennie po	34%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
	125 kg, 4) Przewlekła infekcja HCV, GT1; 5) poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\ 000$ IU/ml.	niż infekcja HCV, 2) Niewyrównana marskość wątroby, 3) Niewydolność nerek, 4) Koinfekcja HIV, HBV, 5) Cięża lub karmienie piersią, 6) Aktywny nowotwór złośliwy.	SVR12, EVR, niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 i 72 tygodniu leczenia Bezpieczeństwo: AE	800 mg (4 tabletki po 200 mg), codziennie, przez 24 tyg., PEG IFN α -2b: Podskórnym, w dawce 1,5 μ g/kg na tydz., raz w tygodniu, przez 48 tyg., RBV: Doustnie, dwa razy dziennie, w dawce 600–1400 mg zależnej od masy ciała pacjenta, codziennie, przez 48 tyg.	

ANA – antinuclear antibodies; TN – pacjenci nieleczeni, TE – pacjenci uprzednio leczeni PR

W badaniu Kumada 2012 dwóch pacjentów miało genotyp 1a (1,6% populacji), jednak zdecydowano o prezentacji wyników dla wszystkich pacjentów jako dla pacjentów z genotypem 1b.

21.3.2.2. PR

Tabela 74.

Informacje dotyczące pacjentów i metodyki badań opartych na schemacie PegIFN α 2a/b + RBV włączonych do analizy klinicznej

Badanie	N w grupie PR	Wiek (lata)*	GT	TN/TE	Marskość [%]	Interwencja	OI [tyg.]	Metodyka					Sponsor	
								Rodzaj badania	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Testowana hipoteza	Zaślepienie TAK / NIE	Utrata z badania n [%]		Ocena JADAD
ADVANCE	365	49 [18–69] ^b	1	TN	6%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	bd	3/5	Vertex Pharmaceuticals, Tibotec
COMMAND-1	78	51 [25–66] ^b	1	TN	10%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	20 (26%)	4/5	Bristol-Myers Squibb
CONCERT O-1	60	54,5 [30–69] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	7 (12%)	5/5	Janssen Pharmaceutical
DRAGON	13	54 [20–66] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	Superiority	NIE	2 (15%)	3/5	Janssen Pharmaceutical
Izumi 2014	8	54 [41–65] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	Superiority	TAK	0 (0%)	3/5	Bristol-Myers Squibb

Badanie	N w grupie PR	Wiek (lata)*	GT	TN/TE	Marskość [%]	Interwencja	OI [tyg.]	Metodyka						Sponsor
								Rodzaj badania	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Testowana hipoteza	Zaslepienie TAK / NIE	Utrata z badania n [%]	Ocena JADAD	
Kumada 2012	63	55 [20–65]	1	TN	0%	PegIFN α -2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	NIE	bd	1/5	bd
Neri 2006	186	50 (4) ^c	1	TN	0%	PEG IFN α -2a/2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>bd</i>	NIE	5 (3%)	3/5	Brak sponsora
PILLAR	77	45 [21–67] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	TAK	6 (8%)	4/5	Janssen Research&Development
QUEST-1	130	48 [36–54] ^a	1	TN	13%	PegIFN α -2a + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	TAK	10 (8%)	4/5	Janssen Infectious Diseases–Diagnostics
QUEST-2	134	47 [18–73]	1	TN	11%	PEG IFN α -2a/2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	TAK	17 (13%)	5/5	Janssen Research&Development
SPRINT-1	104	48,3 (6,9)	1	TN	8%	PegIFN α -2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	NIE	10 (10%)	3/5	Merck Sharp & Dohme Corp
SPRINT-2	363	49 (10)	1	TN	4%	PegIFN α -2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	TAK	128 (35%)	4/5	Merck Sharp & Dohme Corp.
Suzuki 2014	8	50 [42–66] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>bd</i>	TAK	0 (0%)	3/5	Bristol-Myers Squibb
Tsubota 2005	28	53 [30–62] ^b	1	TN	0%	PegIFN α -2b + RBV	48	RCT	IIA	<i>Superiority</i>	bd	bd	1/5	bd

*Średnia (SD) [zakres]; TN – pacjenci nieleczeni, TE – pacjenci uprzednio leczeni PR

a) Mediana (rozstęp międzykwartyłowy).

b) Mediana [zakres].

c) Obliczona średnia wieku obu porównywanych grup.

Tabela 75.

Informacje dotyczące kryteriów i punktów końcowych badań opartych na schemacie PegIFN α 2a/b + RBV włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
ADVANCE	1) Wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe HCV, GT1 potwierdzone biopsją wątroby w ciągu 12 mies przed kwalifikacją do badania, 3) HbsAg (-), 4) brak zakażenia HIV-1/2, 5) liczba neutrofilii >1500/mm ³ , 6) płytki krwi >90 000/mm ³ , 7) Hb \geq 12g/dl (kobiety) \geq 13g/dl (mężczyźni);	1) Niewyrównana choroba wątroby, 2) inna niż WZW C choroba wątroby, 3) HCC	Skuteczność: SVR24, SVR72, SVR4, SVR12, zmiana poziomu HCV RNA Bezpieczeństwo: AE	PEG IFN α –2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 1000 lub 1200 mg (odpowiednio dla masy ciała równej <75 i \geq 75 kg) codziennie przez 48 tyg.	42%
COMMAND-1	1) Wiek 18–70 lat; 2) pWZW C, GT1 lub 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 x 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	Skuteczność: odsetek pacjentów z HCV GT1, którzy osiągnęli z eRVR (HCV RNA nie wykrywalne w 4 i 12 tyg.) i SVR24, odsetek pacjentów z RVR, cEVR, ETR, SVR12, nawrót choroby, niepowodzenie wirusologiczne (HCV RNA wykrywalne po zakończeniu terapii), Bezpieczeństwo: AE, SAE.	PEG IFN α –2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 1000 lub 1200 mg (odpowiednio dla masy ciała równej <75 i \geq 75 kg) codziennie przez 48 tyg.	22,2%
CONCERTO-1	1) TN; 2) wiek 20–70 lat; 3) udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1; 4) poziom HCV RNA w osoczu \geq 5,0 log ₁₀ IU/ml;	1) Marskość wątroby; 2) niewydolność wątroby; 3) choroby wątroby o innej etiologii niż HCV; 4) HIV-1/HIV-2; 5) HBV; 6) HCV o GT innym niż GT1; 7) choroba nowotworowa przeżyta w ciągu 5 lat od rozpoczęcia badania; 8) warunki zalecające ostrożność w podawaniu PegIFN/RBV; 9) występowanie chorób istotnych klinicznie; 10) przeszczep organów; 11) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (płytki krwi <90 000/ μ l, liczba neutrofilii <1 500/ μ l, liczba białych krwinek <3 000/ μ l, hemoglobina <12 g/dl bilirubina całkowita w osoczu \geq 1,5 mg/dl, kreatynina \geq 1,5 mg/dl, 10-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego poziomu AST i ALT)	Skuteczność: ETR, SVR12, RVR, EVR, przełom wirusologiczny, nawrót wirusowy, zmiana w poziomie HCV RNA, wyrównanie poziomu ALT i Bezpieczeństwo: AE	PEG IFN α –2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie, w zależnej od masy ciała łącznej dawce dziennej 600–1000 mg codziennie przez 48 tyg.	98,3%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
DRAGON	1) TN; 2) wiek 20–70 lat; 3) udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1; 4) poziom HCV RNA w osoczu $\geq 5,0 \log_{10}$ IU/ml w czasie skriningu	1) Marskość wątroby lub niewydolność wątroby lub inne choroby wątroby 2) zakażenie HIV-1/HIV-2, HBV lub HCV o GT innym niż GT1, 3) nowotwór złośliwy przebyty w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 4) HCC; 5) warunki zalecające ostrożność w podawaniu PegIFN/RBV; 6) inna choroba istotna klinicznie 7) przeszczep organów; 8) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	Skuteczność: SVR24, RVR4, EVR, zmiana w poziomie HCV, przełom wirusologiczny, nawrót wirusowy Bezpieczeństwo: AE, SAE, utrata z badania z powodu AE, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	PEG IFN α -2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie, w zależności od masy ciała łącznej dawce dziennej 600–1000 mg codziennie przez 48 tyg.	100%
Izumi 2014	1) TN, 2) Wiek 20–70 lat; 3) udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1; 4) poziom HCV RNA w osoczu 100 000IU/ml; 5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (ciąża jako przeciwwskazanie do stosowania RBV)	1) HCC; 2) HBV, HIV lub inne choroby wątroby; 3) niewyrównana choroba wątroby; 4) marskość wątroby potwierdzona laparoskopowo, biopsją wątroby, badania obrazowe w ciągu 24 mies.; 5) wyniki badań laboratoryjnych (płytki krwi $<90\,000/\mu$ l, liczba neutrofilii $<1\,500/\mu$ l, liczba białych krwinek $<3\,000/\mu$ l, hemoglobina <12 g/dl, bilirubina całkowita w osoczu ≥ 2 mg/dl, znormalizowany czas protrombinowy $\geq 1,7$, poziom albumin $\leq 3,5$ g/dl, klirens kreatyniny <50 ml/min, 5-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego poziomu ALT); 6) nietolerowanie leków doustnych lub choroba żołądkowo-jelitowa wpływająca na absorpcję leku; 7) wcześniejsze stosowanie badanych obecnie leków na HCV; 8) stosowanie inhibitorów pomp protonowych, umiarkowanych i silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4, leków stymulujących erytropoezę oraz leków immunosupresyjnych	Skuteczność: eRVR, RVR, eEVR, SVR12, SVR24, przełom wirusologiczny, zmiana w poziomie HCV, nawrót Bezpieczeństwo: AE, badania laboratoryjne	PEG IFN α -2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 600,800 lub 1000 mg (odpowiednio dla ≤ 60 kg, 60–80 kg, >80 kg) codziennie przez 48 tyg.	100%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
Kumada 2012	1) pWZW C i brak wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego; 2) zakażenie HCV o GT1 potwierdzone poprzez analizę odcinka NS5B; 3) poziom HCV RNA w osoczu $\geq 5,0 \log_{10}$ IU/ml; 4) Japończycy w wieku 20–65 lat; 5) masa ciała >40 i ≤ 120 kg; 6) w przypadku kobiet brak ciąży oraz możliwość stosowania skutecznej metody antykoncepcji na 24 mies. od rozpoczęcia leczenia	1) Niewyrównana choroba wątroby z marskością; 2) obecność antygenów HBV; 3) HCC lub inny nowotwór złośliwy (występujące także w przeszłości); 4) autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub inna choroba wątroby inna niż WZW C; 5) depresja, schizofrenia, przypadki prób samobójczych; 6) przewlekła choroba nerek lub klirens kreatyniny <50 ml/min; 7) hemoglobina <12 g/dl, liczba neutrofilii $<1 500/\text{mm}^3$ lub liczba płytek krwi $<100 000/\text{mm}^3$; 8) ciąża lub plany zajścia w ciążę	Skuteczność: SVR, przełom wirusologiczny, nawrót, zmiana w poziomie HCV, Bezpieczeństwo: AE, badania laboratoryjne	PEG IFN α -2b: podskórnym, mediana raz w tygodniu w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (zakres 1,250–1,739 $\mu\text{g}/\text{kg}$) przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w łącznej dawce dobowej zależnej od masy pacjenta 600–1000 mg 600 mg ≤ 60 kg, 800 mg dla >60 kg i ≤ 80 kg, 1000 mg > 80 kg, codziennie przez 48 tyg.	100%
Neri 2006	1) TN; 2) HCV GT1	1) Wiek <18 lat lub >65 lat; 2) zmiana parametrów laboratoryjnych (leukocyty $<3000/\text{mm}^3$, płytki krwi $<80 000/\text{mm}^3$); 3) HCC; 4) pierwotna żółciowa marskość wątroby lub wyrównana marskość wątroby; 5) alkoholowa choroba wątroby; 6) występowanie w przeszłości uzależnienia od alkoholu lub leków; 7) choroby autoimmunologiczne; 8) hemochromatoza; 9) porfiria; 10) przewlekła choroba nerek (poziom kreatyniny $>1,5$ mg/dL) lub choroba płuc; 11) poważne zaburzenia zachowania (psychoza lub/i przypadki prób samobójczych); 12) koinfekcja HIV; 13) aktualnie występujące zaburzenia nastroju i/lub stosowanie antydepresantów oraz wcześniejsze stosowanie IFN	Skuteczność: SVR Bezpieczeństwo: AE dotyczące zaburzeń psychicznych, AE	PEG IFN α -2a: podskórnym raz w tygodniu w dawce 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 48 tyg. PEG IFN α -2b: podskórnym raz w tygodniu w zależności od masy ciała dawce 1,0–1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 48 tyg. RBV: doustnie w łącznej dawce dziennej 1000 mg codziennie przez 48 tyg.	100%
PILLAR	1) Dorośli, 2) pWZW C, poziom HCV RNA $>100 000$ IU/ml, 3) GT 1, 4) TN, 5) kwalifikujący się do leczenia PEG INF	1) Biopsja potwierdzająca marskość (przeprowadzona w ciągu 24mies. przed kwalifikacją do badania=, 2) koinfekcja HIV, HBV 3) płytki krwi $<90 000/\text{mm}^3$, Hb <12 g/dl kobiety i <13 g/dl mężczyźni.	Skuteczność: SVR12, SVR24, SVR72, poziom HCV RNA w 4, 12 i 24 tygodniu leczenia, przełom wirusologiczny, nawrót Bezpieczeństwo: AE, wyniki badań laboratoryjnych	PEG IFN α -2a: podskórnym raz w tygodniu w dawce 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 48 tyg. RBV: doustnie, w zależności od masy ciała łącznej dawce dziennej 1000–1200 mg codziennie przez 48 tyg.	61,8%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
QUEST-1	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) HCV, GT1, 3) poziom HCV RNA na etapie skriningu $> 10\,000$ IU/ml; 4) TN; 5) pacjenci z marskością pod warunkiem, że USG wykonane w przeciągu 6 msc. nie wykazało HCC	1) Niewyrównana choroba wątroby, 2) inna niż WZW C choroba wątroby; 3) koinfekcja HIV lub HBV, 4) infekcja HCV o genotypie innym niż 1; 5) klinicznie istotne odstępstwa w wynikach badań laboratoryjnych; 6) inna klinicznie istotna choroba współistniejąca; 7) mężczyźni i kobiety planujący posiadanie dziecka	Skuteczność: SVR12, SVR24, RVR, przełom wirusologiczny Bezpieczeństwo: AE, zmiany parametrów laboratoryjnych	PEG IFN α -2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg podawany przez 48 tyg. RBV: doustnie w łącznej, zależnej od masy ciała dawce dziennej 1000 lub 1200 mg (odpowiednio dla <75 kg, ≥ 75 kg masy ciała) codziennie przez 48 tyg.	43%
QUEST-2	1) wiek ≥ 18 lat, 2) przewlekłe HCV, GT1 3) poziom HCV RNA $> 10\,000$ IU/ml, 4) TN, 5) pacjenci z marskością pod warunkiem, że USG wykonane w przeciągu 6 msc. nie wykazało HCC	1) Niewyrównana funkcja wątroby, 2) choroba wątroby niezwiązana z infekcją HCV 3) zakażenie HIV, HBV, lub HCV GT inny niż 1	Skuteczność: SVR12, SVR24, RVR Bezpieczeństwo: AE, jakość życia, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	PEG IFN α -2a: podskórnie raz w tygodniu w dawce 180 μ g/kg podawany przez 48 tyg. PEG IFN α -2b: podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 μ g/kg przez 48 tyg. RBV: doustnie w łącznej, zależnej od masy ciała dawce dziennej 800–1400 mg (Rebetol) lub w łącznej dawce dziennej 1000–1200 mg (Copegus) codziennie przez 48 tyg.	58%
SPRINT-1	1) TN; 2) HCV GT1; 3) wiek 18–60 lat; 4) biopsja wątroby wykonana w czasie ostatnich 5 lat, potwierdzająca diagnozę; 5) parametry laboratoryjne: Hb ≥ 130 g/l (mężczyźni), ≥ 120 g/l (kobiety); neutrofile $1,5 \cdot 10^9$ /l, płytki krwi $100 \cdot 10^9$ /l, bilirubina, albumina i kreatynina w normie	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) koinfekcja HIV, 3) przeszczep; 4) choroba wątroby inna niż WZW C, 5) choroba psychiczna w wywiadzie; 6) padaczka; 7) choroba układu krążenia; 8) hemoglobinopatie; 9) hemofilia; 10) niekontrolowana cukrzyca typu 2; 11) choroba autoimmunologiczna	Skuteczność: SVR24, przełom wirusologiczny, wystąpienie mutacji Bezpieczeństwo: AE	PEG IFN α -2b: podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 μ g/kg podawany przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 800–1400 mg (masa ciała <65 kg 800 mg; 66–80 kg: 1000 mg; 81–105 kg: 1200 mg; >105 kg: 1400 mg) codziennie przez 48 tyg.	40%
SPRINT-2	1) TN, 2) wiek ≥ 18 lat, 3) masa ciała 40–125 kg, 4) przewlekła infekcja HCV, GT 1; 5) poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\,000$ IU/ml.	1) Choroba wątroby o przyczynie innej niż infekcja HCV, 2) niewyrównana marskość wątroby, 3) Niewydolność nerek, 4) koinfekcja HIV, HBV, 5) ciąża lub karmienie piersią, 6) aktywny nowotwór złośliwy	Skuteczność: SVR24, SVR12, EVR, niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 i 72 tygodniu leczenia, przełom wirusologiczny, Bezpieczeństwo: AE	PEG IFN α -2b: podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 μ g/kg podawany przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 600–1400 mg codziennie przez 48 tyg.	33%

Badanie	Selekcja do badania		Oceniane PK	Dawkowanie	Odsetek chorych z GT1b
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
Suzuki 2014	1) TN, 2) Wiek 20–70 lat; 3) udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1; 4) poziom HCV RNA w osoczu 100 000IU/ml; 5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (ciąża jako przeciwwskazanie do stosowania RBV)	1) Marskość wątroby; 2) HCC lub inne przewlekłe choroby wątroby; 3) zakażenie HIV lub HBV; 4) hemoglobinopatie lub inne rozpoznania związane ze zwiększonym ryzykiem anemii; 5) wcześniej stosowane badanych leków na HCV; 6) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (5-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego poziomu ALT, płytki krwi <90 000/μl, liczba neutrofilii <1 500/μl, liczba białych krwinek <3 000/μl, hemoglobina <12 g/dl, bilirubina całkowita w osoczu ≥2 mg/dl, znormalizowany czas protrombinowy ≥1,7, poziom albumin ≤3,5 g/dl, klirens kreatyniny <50 ml/min); 7) stosowanie inhibitorów pomp protonowych, umiarkowanych i silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4	Skuteczność: eRVR, RVR, cEVR, SVR12, SVR24, zmiana w poziomie HCV, nawrót Bezpieczeństwo: AE, badania laboratoryjne	PEG IFNα–2b: podskórnie raz w tygodniu w dawce 60–150 μg podawany przez 48 tyg. RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, łącznej dawce 600–1000 mg codziennie przez 48 tyg.	100%
Tsubota 2005	1) HCV GT1; 2) poziom HCV RNA w osoczu >100 000IU/ml; 3) poziom ALT powyżej górnej granicy normy (>45 IU/L); 4) pWZW rozpoznanie na podstawie biopsji wykonanej w przeciągu roku (w oparciu o stosowane skale zapalenia i włóknienia wątroby); 5) hemoglobina <12 g/dl; 6) , liczba neutrofilii <1 500/μl; 7) płytki krwi ≥100 000/μl; 8) klirens kreatyniny ≥51 ml/min; 9) masa ciała:40–100 kg; 10) wiek ≥20 lat	1) Rak wątroby lub ciężka niewydolność wątroby; 2) inne choroby wątroby; 3) występowanie poważnych chorób psychicznych oraz chorób takich jak zaburzenia napadowe, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego i płuc oraz choroby autoimmunologiczne; 4) przeszczep organów; 5) leczenie z zastosowaniem leków antywirusowych lub immunomodulujących prowadzone w ciągu 180 dni przed badaniem; 6) stosowanie w przeszłości monoterapii IFN lub terapii skojarzonej z RBV; 7) pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał HBV; 8) nadwrażliwość na IFN/PegIFN lub RBV; 9) ciąża lub laktacja; 10) brak możliwości stosowania antykoncepcji	Skuteczność: zmiana w poziomie HCV RNA, SVR, odpowiedź biochemiczna (poziom ALT) Bezpieczeństwo: Brak oceny	PEG IFNα–2b: podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 μg/kg podawany przez 48 tyg RBV: doustnie, dwa razy dziennie w dziennej, zależnej od masy ciała łącznej dawce 600–1000 mg codziennie przez 48 tyg.	100%

TN – pacjenci nieleczeni, TE – pacjenci uprzednio leczeni PR

21.4. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla interwencji (DCV + SOF, DCV + ASV) stosowanej u pacjentów z HCV GT1b

21.4.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni

Dostępne dane z suplementu do badania Sulkowski 2014:

Tabela 76.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b (suplement do badania Sulkowski 2014)

Schemat leczenia [tyg]	Okres interwencji	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
			SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + SOF						
DCV12 + SOF12 (grupa G) DCV24 + SOF24 (grupa C) DCV23+SOF24 (grupa A)	12, 23 i 24	Sulkowski 2014	15/15 (100%)	14/15 (93%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
DCV + SOF + RBV^a						
DCV12 + SOF12 + RBV12 (grupa H) DCV24 + SOF24 + RBV24 (grupa E)	12 i 24	Sulkowski 2014	12/12 (100%)	11/12 (92%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DCV + SOF +/- RBV^a						
DCV12 + SOF12 +/- RBV12 (grupy G i H) DCV24 + SOF24 +/- RBV24 (grupy C i E) DCV23+SOF24 (grupa A)	12 i 24	Sulkowski 2014	27/27 (100%)	25/27 (93%)	0/27 (0%)	0/27 (0%)
DCV24 + SOF24 +/- RBV24 (grupy C i E) DCV23+SOF24 (grupa A)	24	Sulkowski 2014	12/12 (100%)	12/12 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DCV12 + SOF12 +/- RBV12 (grupa G i H)	12	Sulkowski 2014	15/15 (100%)	13/15 (87%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)

Dane na podstawie przeprowadzonych obliczeń własnych, pozwalające na ocenę skuteczności dla każdej z ocenianych grup w badaniu Sulkowski 2014:

Tabela 77.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b (obliczenia własne)

Schemat leczenia [tyg] (grupa z badania)	Okres interwencji	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
				SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + SOF^a							
DCV12 + SOF12 (grupa G)	12	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 37%, F2–F3: 46%, F4: 15%	Sulkowski 2014	7/7 (100%)	6/7 (86%)	0/7 (%)	0/7 (%)
DCV24 + SOF24 (grupa C)	24	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 43%, F2–F3: 50%, F4: 7%	Sulkowski 2014	4/4 (100%)	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
DCV23+SOF24 (grupa A)	23 i 24	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 27%, F2–F3: 53%, F4: 20%	Sulkowski 2014	4/4 (100%)	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
DCV + SOF + RBV^a							
DCV12 + SOF12 + RBV12 (grupa H)	12	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 32%, F2–F3: 54%, F4: 12%	Sulkowski 2014	8/8 (100%)	7/8 (88%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV24 + SOF24 + RBV24 (grupa E)	24	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 40%, F2–F3: 40%, F4: 13%	Sulkowski 2014	4/4 (100%)	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
DCV + SOF +/- RBV							
DCV12 + SOF12 +/- RBV12 (grupa G i H)	12	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 34%, F2–F3: 50%, F4: 13%	Sulkowski 2014	15/15 (100%)	13/15 (87%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
DCV24 + SOF24 +/- RBV24 (grupy C i E)	24	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 41%, F2–F3: 45%, F4: 10%	Sulkowski 2014	8/8 (100%)	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
DCV24 + SOF24 +/- RBV24 (grupy C i E) DCV23+SOF24 (grupa A)	23 i 24	MW: 0% / METAVIR ^a : F0–F1: 36%, F2–F3: 48%, F4: 14%	Sulkowski 2014	12/12 (100%)	12/12 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DCV + ASV							
DCV24 + ASV24 [ASV 100 mg BID]	24	MW: 0% / Fibrotest ^b : F0–F4 (100%); F0: 40%, F1: 21%, F2: 14%, F3: 13%, F4: 5%.	Chayama 2014	106/119 (89%)	bd	4/119 (3%)	10/115 (9%)

Schemat leczenia [tyg] (grupa z badania)	Okres interwencji	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
				SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
		MW: 0% / bd	HALLMARK-DUAL	153/171 (89%)	bd	bd	bd
		RAZEM MW 0%	Chayama, HALLMARDK-DUAL	259/290 (89%)	bd	4/119 (3%)	10/115 (9%)
		MW: 0% / Fibrotest ^b F0: 100%	Chayama 2014	40/47 (85%)	bd	bd	bd
		MW: 0% / Fibrotest ^b F1: 100%	Chayama 2014	22/25 (88%)	bd	bd	bd
		MW: 0% / Fibrotest ^b F2: 100%	Chayama 2014	16/17 (94%)	bd	bd	bd
		MW: 0% / Fibrotest ^b F3: 100%	Chayama 2014	13/15 (87%)	bd	bd	bd
		MW: 0% / Fibrotest ^b F4 ^c : 100%	Chayama 2014	6/6 (100%)	bd	bd	bd
		MW: 100% / bd	HALLMARK-DUAL	29/32 (91%)	bd	bd	bd
		MW: 16% / bd	HALLMARK-DUAL	182/203 (90%)	bd	9/203 (4%)	5/189 (3%)

MW – marskość wątroby

a) Dane dla chorych z GT1. Dane na podstawie *Fibrotest score* przypisane przez autorów badania Sulkowski 2014 do skali METAVIR na podstawie danych ze strony producenta testu (www.biopredictive.com).

b) Wynik dla *Fibrotest score*, który wykazuje ścisłą zgodność ze skalą METAVIR.

c) W kryteriach włączenia do badania Chayama 2014 pojawia się wymóg braku obecności marskości wątroby.

21.4.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)

Tabela 78.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV + SOF +/- RBV stosowanych u pacjentów z uprzednio leczonych IFN z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Schemat leczenia [tyg]	Okres interwencji	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR (NR/PRe/R)	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
					SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + SOF +/- RBV								
Brak badań.								

Schemat leczenia [tyg]	Okres interwencji	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR (NR/PRe/R)	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
					SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV + ASV								
DCV24 + ASV24 [ASV 100 mg BID (HALLMARK-DUAL, Kumada 2014, ASV 200 mg QD (Lok 2014)]	24	R	MW: 0% ^a / Fibrotest ^b : F0–F4 (100%) Fibrotestb F0: 9%, Fibrotestb F1: 55%, Fibrotestb F2: 9%, Fibrotestb F3: 18%, Fibrotestb F4: 5%	Chayama 2014	21/22 (96%)	bd	0/22 (0%)	1/22 (5%)
		NR	MW 0% / METAVIR ^c : F0-F1: 15%, F2-F3: 60%, >F3 ^d : 15%, bd: 10%	Lok 2014	13/20 (65%)	12/20 (60%)	6/20 (30%)	1/20 (5%)
			MW: 31%* / bd	HALLMARK-DUAL	98/119 (82%)	bd	bd	bd
			MW: 13%* / bd	Kumada 2014	bd	39/48 (81%)	bd	bd
			RAZEM, NR, MW: populacja mieszana	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	98/119 (82%)	39/48 (81%)	bd	bd
		PRe	MW: 31%* / bd	HALLMARK-DUAL	68/84 (81%)	bd	bd	bd
			MW: 13%* / bd	Kumada 2014	bd	28/36 (78%)	bd	bd
			RAZEM, PRe, MW: populacja mieszana	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	68/84 (81%)	28/36 (78%)	bd	bd
		NR + PRe	MW: 0% / bd	HALLMARK-DUAL	113/142 (80%)	bd	bd	bd
				Kumada 2014	bd	60/76 (79%)	bd	bd
			RAZEM, NR + PRe, MW: 0%	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	113/142 (80%)	60/76 (79%)	bd	bd
			MW: 100% / bd	HALLMARK-DUAL	55/63 (87%)	bd	bd	bd
				Kumada 2014	bd	10/11 (91%)	bd	bd
			RAZEM, NR + PRe, MW: 100%	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	55/63 (87%)	10/11 (91%)	bd	d
			MW: 31%* / bd	HALLMARK-DUAL	168/205 (82%)	bd	26/205 (13%)	7/174 (4%)
			MW: 13%* / bd	Kumada 2014	70/87 (81%)	70/87 (81%)	10/87 (12%)	6/76 (8%)

Schemat leczenia [tyg]	Okres interwencji	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR (NR/PRe/R)	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)			
					SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
			RAZEM, NR + PRe, MW: populacja mieszana	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	238/292 (82%)	70/87 (81%)	36/292 (12%)	13/250 (5%)
		NR + PRe + R	RAZEM, NR + PRe + R, MW: populacja mieszana	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	259/314 (82%)	70/87 (81%)	36/314 (11%)	14/272 (5%)
			RAZEM, NR + PRe + R, MW: 0%	Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	134/164 (82%)	60/76 (79%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)
DCV24 + ASV2 4 [ASV 200 mg BID]	24	NR	MW: 0% / METAVIR ^c : F0-F1: 17%, F2-F3: 61%, >F3 ^d : 17%, bd: 6%	Lok 2014	14/18 (78%)	15/18 (83%)	2/18 (11%)	0/18 (0%)
			MW: 0% / bd	Suzuki 2013	19/21 (91%)	19/21 (91%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)
			RAZEM, NR, MW: 0%	Lok 2014, Suzuki 2013	33/39 (85%)	34/39 (87%)	2/39 (5%)	0/39 (0%)
DCV24 + ASV2 4 [ASV 2 x 600 mg BID]	24	NR	MW: 0% / bd	Lok 2012	2/2 (100%)	bd	0/2 (0%)	0/2 (0%)

* Gwiazdką oznaczono dane wspólne dla grup NR oraz PRe

MW – marskość wątroby; NR – całkowity brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię (*null responders*); PRe – częściowa odpowiedź na leczenie (*partial responders*); R – nawrót choroby (*relapsers*)

a) Brak danych czy 1 pacjent ze stopniem włóknienia F4 miał marskość wątroby, pozostali chorzy mieli stopnie F0–F3.

b) Wynik dla *FibroTest score*, który wykazuje ścisłą zgodność ze skalą METAVIR.

c) Wynik w skali METAVIR na podstawie *FibroTest score* (*BioPredictive*).

d) Pacjenci z wynikiem >F3 musieli mieć wynik testu *FibroTest score* ≤0,72 lub wynik biopsji wątroby wskazujący na brak marskości wątroby.

21.4.3. Pacjenci z HCV GT1b z przeciwwskazaniami do terapii IFN/nietolerujący IFN

Tabela 79.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla schematów DCV stosowanych u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerujących IFN z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Schemat leczenia [tyg]	Okres interwencji	Przyczyna braku możliwości zastosowania IFN	Marskość wątroby (%) / stopień włóknienia wątroby (%)	Badanie	Skuteczność terapii; n/N (%)				
					SVR12	SVR24	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby	
DCV + SOF +/- RBV									
Brak badań.									
DCV + ASV									
DCV24 + ASV24 [ASV 100 mg BID]	24	P-wskazania do IFN	MW: 8%* / bd	Kumada 2014	bd	85/100 (85%)	bd	bd	
		Brak tolerancji dla IFN	MW: 8%* / bd	Kumada 2014	bd	33/35 (94%)	bd	bd	
		P-wskazania: 143 osoby, brak tolerancji: 170 osób; oraz p-wskazania i brak tolerancji 80 osób	MW: 47% / bd	HALLMARK-DUAL	192/235 (82%)	bd	20/235 (9%)	12/204 (6%)	
		P-wskazania: 100/135 (74%) oraz brak tolerancji: 35/135 (26%)	MW: 8% / bd	Kumada 2014	bd	118/135 (87%)	4/135 (3%)	11/129 (9%)	
		RAZEM Populacja mieszana, MW: populacja mieszana		HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	192/235 (82%)	118/135 (87%)	24/370 (6%)	23/333 (7%)	
			MW: 0% / bd	HALLMARK-DUAL	104/124 (84%)	bd	bd	bd	
				Kumada 2014	bd	108/124 (87%)	bd	bd	
			RAZEM, MW: 0%	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	104/124 (84%)	108/124 (87%)	bd	bd	
			P-wskazania oraz brak tolerancji (brak dokładnych danych %)	MW: 100% / bd	HALLMARK-DUAL	88/111 (79%)	bd	bd	bd
				Kumada 2014	bd	10/11 (91%)	bd	bd	
			RAZEM, MW: 100%	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	88/111 (79%)	10/11 (91%)	bd	bd	
DCV24 + ASV24 [ASV 200 mg BID]	24	P-wskazania: 18/22 (82%) oraz brak tolerancji: 4/22 (18%)	MW: 0% / bd	Suzuki 2013	bd	14/22 (64%)	3/22 (14%)	4/22 (18%)	

* Gwiazdką oznaczono dane łączne w całej grupie DCV+ASV łączącej chorych z p-wskazaniami i nietoleracją IFN; MW – marskość wątroby;

21.5. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla komparatorów (BOC + PR, TVR + PR, PR) stosowanych u pacjentów z HCV GT1b

21.5.1. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieleczeni

Tabela 80.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla terapii TVR + PR lub BOC + PR dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych

Schemat leczenia [tyg]	Długość leczenia zależna od PDR (dane dla GT1)	Badanie	SVR12; n/N (%)	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
BOC + PR						
PR4 + BOC24 + PR24–48	NIE, wszyscy pacjenci leczeni schematem PR4 + BOC24 + PR24	SPRINT-1	bd	22/37 (60%)	bd	bd
	TAK, 78%* pacjentów uzyskało PDR ^a i było leczonych schematem PR4 + BOC24 + PR24	SPRINT-2	bd	89/134 (66%)	bd	bd
	TAK/NIE	SPRINT-1, SPRINT-2	bd	111/171 (65%)	bd	bd
TVR + PR						
TVR12 + PR24	NIE	Kumada 2012	bd	92/126 (73%)	bd	bd
TVR12 + PR24–48	TAK, 58% pacjentów uzyskało PDR ^b i było leczonych schematem TVR12 + PR24	ADVANCE	bd	118/149 (79%)	bd	bd
	TAK, 68% pacjentów uzyskało PDR ^c i było leczonych schematem TVR12 + PR24	OPTIMIZE	249/317 (79%) ^{d**}	bd	2/317 (<1%) ^{d,e}	21/272 (8%) ^{d,f}
	TAK	ADVANCE, OPTIMIZE	249/317 (79%) ^{d**}	118/149 (79%)	2/317 (<1%) ^{d,e}	21/272 (8%) ^{d,f}
	TAK/NIE	ADVANCE, OPTIMIZE, Kumada 2012	249/317 (79%) ^{d**}	210/275 (76%)	2/317 (<1%) ^e	21/272 (8%) ^f

PDR – odpowiedź na leczenie zdefiniowana protokołem; MW – marskość wątroby

* pozostali pacjenci nie uzyskali odpowiedzi na leczenie i powinni stosować schemat leczenia LI4 + BOC44 + PR44.

a) HCV RNA niewykrywalne w 8. i 24. tyg.

b) HCV RNA niewykrywalne w 4. i 12. tyg.

c) HCV RNA < 25 IU/ml w 4. Tyg

d) Wyniki skumulowane dla pacjentów zażywających jednakową dawkę TVR BID (2x/dzień) i TID (3x/dzień); SVR12.

e) Pacjenci z przełomem wirusologicznym, który nie spełniał kryteriów przerwania terapii.

f) Mianownik obejmuje pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w pEOT (planowany czas zakończenia terapii) lub dla których brakuje wyniku RNA HCV w pEOT, których HCV RNA wynosi <25 IU/ml.

Tabela 81.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych stosujących PR48 (PR48)

Badanie	SVR12, n/N (%)	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DRAGON (Hayashi 2014b)	bd	6/13 (46%)	0/13 (0%)	4/11 (36%)

Badanie	SVR12, n/N (%)	SVR24; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
PILLAR (Fried 2013)	bd	30/47 (64%)	bd	bd
CONCERTO-1 (Hayashi 2014a)	36/59 (61%)	bd	bd	bd
Izumi 2014	bd	6/8 (75%)	0/8 (0%)	1/8 (13%)
Suzuki 2014	bd	5/8 (63%)	1/8 (13%)	2/8 (25%)
ADVANCE (Jacobson 2011)	bd	73/151 (48%)	bd	bd
SPRINT-1 (Kwo 2010)	bd	17/42 (41%)	bd	bd
SPRINT-2 (Poordad 2011)	bd	51/126 (40%)	bd	bd
Kumada 2012	bd	31/63 (49%)	1/63 (2%)	14/63 (22%)
Neri 2006	bd	84/181 (46%)	bd	bd
Tsubota 2005	12/28 (43%)*	bd	bd	bd
QUEST-2 (Manns 2014)	41/77 (53%)	bd	bd	bd
COMMAND-1 (Hezode 2014)	bd	7/16 (44%)	bd	bd
QUEST-1 (Jacobson 2014)	29/56 (52%)	bd	bd	bd
RAZEM	118/220 (54%)	310/655 (47%)	2/92 (2%)	21/90 (23%)

* nie sprecyzowano czasu oceny SVR; prawdopodobnie jest to SVR12.

21.5.2. Pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczeni nieskutecznie terapią standardową (IFN + RBV)

Tabela 82.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla terapii TVR + PR lub BOC + PR dla pacjentów z HCV GT1b uprzednio leczonych terapią standardową PR

Schemat leczenia [tyg]	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR	Długość leczenia zależna od PDR (dane dla GT1)	Badanie	SVR12; n/N (%)	SVR24 ; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
BOC + PR							
PR4 + BOC32 + PR32 -48	Pre + R	TAK, 46% pacjentów uzyskało PDR ^a i było leczonych schematem PR4 + BOC32 + PR3 2	RESPOND -2	bd	49/75 (65%)	bd	bd
TVR + PR							
TVR12 + PR48	NR	NIE	ATTAIN	83/130 (64%)	bd	bd	bd
	Pre	NIE	ATTAIN	64/90 (71%)	bd	bd	bd
	NR + Pre	NIE	ATTAIN	147/220 (67%)	bd	29/220 (13%)	24/172 (14%)
	NR + Pre + R	NIE	REALIZE	bd	92/126 (73%)	bd	bd
	NR + Pre +	NIE	RAZEM:	147/220	92/126	29/220 (13%)	24/172

Schemat leczenia [tyg]	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię PR	Długość leczenia zależna od PDR (dane dla GT1)	Badanie	SVR12; n/N (%)	SVR24 ; n/N (%)	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
	R		ATTAIN, REALIZE	0 (67%)	(73%)		(14%)

NR – całkowity brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię (*null responders*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (*partial responders*); R – nawrót choroby (*relapsers*); PDR – odpowiedź na leczenie zdefiniowana protokołem

a) Zgodnie z zapisem z publikacji Bacon 2011 odsetki pacjentów z HCV RNA niewykrywalnym w 8. tyg.

21.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla interwencji (DCV + SOF, DCV + ASV) stosowanej u pacjentów z HCV G1b

21.6.1. Pacjenci nieleczeni

21.6.1.1. DCV + SOF

W tabeli poniżej przedstawiono AE występujące w trakcie trwania terapii u >5% pacjentów w którejkolwiek z grup oraz SAE występujące w trakcie trwania terapii.

Tabela 83.

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla różnych schematów leczenia DCV + SOF ± RBV; wyniki łączne dla genotypów 1, 2, 3 HCV (Sulkowski 2014)

PK	DCV23+SO 24	DCV24+SO 24	DCV24+SO 24+RBV 24	DCV12+SO 12	DCV12+SO 12+ RBV12	RAZEM
Ogólne						
AE ogółem	25/31 (81%)	26/28 (93%)	26/29 (90%)	38/41 (93%)	38/41 (93%)	153/170 (90%)
SAE ogółem	2/31 (6%)	4/28 (14%)	2/29 (7%)	1/41 (2%)	0/41 (0%)	9/170 (5%)
Utrata z badania ogółem	0/31 (0%)	0/28 (0%)	1/29 (3%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Utrata z powodu AE	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/170 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/170 (0%)
Zaprzestanie terapii ogółem	1/31 (3%)	1/28 (4%)	2/29 (7%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	4/170 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	0/31 (0%)	1/28 (3%)	1/29 (3%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	2/170 (1%)
Zgony	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/170 (0%)
AE						
Anemia	0/31 (0%)	0/28 (0%)	3/29 (10%)	0/41 (0%)	7/41 (17%)	10/170 (6%)

PK	DCV23+SOF 24	DCV24+SOF 24	DCV24+SOF24+RBV 24	DCV12+SOF 12	DCV12+SOF12+ RBV12	RAZEM
Bezsennaść	2/31 (6%)	2/28 (7%)	5/29 (17%)	4/41 (10%)	4/41 (10%)	17/170 (10%)
Biegunka	3/31 (10%)	3/28 (11%)	3/29 (10%)	2/41 (5%)	4/41 (10%)	15/170 (9%)
Ból głowy	5/31 (16%)	8/28 (29%)	11/29 (38%)	14/41 (34%)	9/41 (22%)	47/170 (28%)
Ból mięśniowo- szkieletowy	0/31 (0%)	2/28 (7%)	0/29 (0%)	2/41 (5%)	0/41 (0%)	4/170 (2%)
Ból stawów	2/31 (6%)	4/28 (14)	2/29 (7%)	5/41 (12%)	3/41 (7%)	16/170 (9%)
Depresja	1/31 (3%)	3/28 (11%)	2/29 (7%)	2/41 (5%)	4/41 (10%)	12/170 (7%)
Drażliwość	1/31 (3%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	1/41 (2%)	2/41 (5%)	5/170 (3%)
Kontaktowe zapalenie skóry	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	2/41 (5%)	3/41 (7%)	5/170 (3%)
Łysienie	0/31 (0%)	2/28 (7%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	2/170 (1%)
Mialgia (ból mięśni)	2/31 (6%)	1/28 (4%)	2/29 (7%)	4/41 (10%)	2/41 (5%)	11/170 (6%)
Niepokój	2/31 (6%)	2/28 (7%)	5/29 (17%)	0/41 (0%)	2/41 (5%)	11/170 (6%)
Nudności	5/31 (16%)	9/28 (32%)	9/29 (31%)	8/41 (20%)	8/41 (20%)	39/170 (23%)
Objawy grypopodobne	1/31 (3%)	0/28 (0%)	1/29 (4%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	2/170 (1%)
Suchość skóry	0/31 (0%)	0/28 (0%)	4/29 (14%)	0/41 (0%)	1/41 (2%)	5/170 (3%)
Świąd	1/31 (3%)	1/28 (4%)	2/29 (7%)	1/41 (2%)	5/41 (12%)	10/170 (6%)
Wymioty	0/31 (0%)	2/28 (7%)	4/29 (14%)	1/41 (2%)	2/41 (5%)	9/170 (5%)
Wysypka	3/31 (10%)	0/28 (0%)	2/29 (7%)	2/41 (5%)	2/41 (5%)	9/170 (5%)
Wysypka swędząca	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/170 (0%)
Zaburzenia smaku	1/31 (3%)	1/28 (4%)	2/29 (7%)	2/41 (2%)	0/41 (0%)	6/170 (4%)
Zawroty głowy (układowe)	0/31 (0%)	2/28 (7%)	1/29 (3%)	1/41 (2%)	0/41 (0%)	4/170 (2%)
Zawroty głowy (nieukładowe)	1/31 (3%)	3/28 (11%)	1/29 (3%)	2/41 (5%)	5/41 (12%)	12/170 (7%)
Zmęczenie	9/31 (29%)	14/28 (50%)	9/29 (31%)	16/41 (39%)	15/41 (37%)	63/170 (37%)
SAE						
Ból brzucha (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)

PK	DCV23+SOF 24	DCV24+SOF 24	DCV24+SOF24+RBV 24	DCV12+SOF 12	DCV12+SOF12+ RBV12	RAZEM
Ból nadłonowy (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Ból opłucnowy (SAE)	1/31 (3%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Hypokalemia (SAE)	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/170 (0%)
Incydent mózgowo-rdzeniowy (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Łuszczyca (SAE)	0/31 (0%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	1/41 (2%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Niepokój (SAE)	1/31 (3%)	0/28 (0%)	1/29 (3%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	2/170 (1%)
Nieżyt żołądka i jelit (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Ostra niewydolność nerek (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Rak piersi (SAE)	0/31 (0%)	0/28 (0%)	1/29 (3%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Wieloodłamowe złamanie (SAE)	1/31 (3%)	0/28 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)
Zapalenie okrężnicy (SAE)	0/31 (0%)	1/28 (4%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/170 (<1%)

Tabela 84.

Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3 lub 4 występujące u ≥ 3 pacjentów w którejkolwiek z grup (Sulkowski 2014)

PK	DCV23+SOF 24	DCV24+SOF 24	DCV24+SOF24+ RBV24	DCV12+ SOF12	DCV12+SOF12 +RBV12	RAZEM
Stężenie fosforu <2,0 mg/dl	0/31 (0%)	1/28 (4%)	1/29 (3%)	0/41 (0%)	3/41 (7%)	5/170 (3%)
Stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl	0/31 (0%)	1/28 (4%)	1/29 (3%)	1/41 (2%)	0/41 (0%)	3/170 (2%)
Stężenie glukozy (pomiar w dowolnym czasie) >250 mg/dl	0/31 (0%)	0/28 (0%)	1/21 (5%) ^a	0/41 (0%)	0/41 (0%)	1/162 (<1%)

a) Pomiar na podstawie 21 dostępnych próbek.

21.6.1.2. DCV + ASV

Poniższe tabele przedstawiają zbiorcze informacje na temat bezpieczeństwa stosowania terapii DCV + ASV wśród pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN. W poszczególnych badaniach AE/SAE oraz nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych raportowano w następujący sposób:

AE/SAE:

- W przypadku badania HALLMARK DUAL raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - AE podane dla ogółu populacji badanej (anemia, wysypka),
 - AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (ból głowy, zmęczenie, biegunka, nudności, astenia),
 - AE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (pozostałe AE).
- W przypadku badania Chayama 2014 raportowano AE/SAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup
- W przypadku badania Suzuki 2013 raportowano AE/SAE w następujący sposób AE występujące u ≥ 3 pacjentów w obydwu podgrupach,
- W przypadku badania Kumada 2014 raportowano AE/SAE u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (stopień 3 i 4):

- w przypadku badania HALLMARK DUAL stosowano dwa zakresy wartości danego parametru laboratoryjnego: INR (2,1–3 x górna granica normy; GGN oraz >3 x GGN); pozioma ALT i AST (5,1–10 x GGN oraz >10 x GGN); poziom bilirubiny całkowitej 2,6-5 x GGN oraz >5 x GGN); poziom hemoglobiny (70–89 g/L i <70 g/L); poziom limfocytów (0,35 do $<0,5 \times 10^9$ komórek/L oraz $<0,35 \times 10^9$ komórek/L); poziom neutrofilii (0,5 do $<0,75 \times 10^9$ komórek/L oraz $<0,5 \times 10^9$ komórek/L); poziom płytek krwi (25 do $<50 \times 10^9$ komórek/L oraz $<25 \times 10^9$ komórek/L),
- w przypadku badania Chayama 2014 stosowano następujące określenia do parametrów laboratoryjnych: poziom ALT i poziom AST (>5 x GGN); poziom bilirubiny całkowitej ($>2,5$ x GGN), poziom hemoglobiny (<9 g/dL); poziom lipazy całkowitej ($>3,0$ x GGN); poziom limfocytów ($<500/\text{mm}^3$); liczba neutrofilii + zespołów neutrofilii ($<750/\text{mm}^3$); liczba płytek krwi ($<50\ 000/\text{mm}^3$); liczba eozynofili ($>1500/\text{mm}^3$),
- w przypadku badania Suzuki 2013 oraz Kumada 2014 nie stosowano dodatkowych oznaczeń do parametrów laboratoryjnych.

Tabela 85.
Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla porównania DCV + ASV (pacjenci nieleczeni oraz z p-wsk/nietolerancją PR)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Ogólne								
AE ogółem	176/205 (86%)	106/119 (89%)	204/235 (87%)	x	x	282/324 (87%)	204/235 (87%)	486/559 (87%)
SAE ogółem	12/205 (6%)	5/119 (4%)	16/235 (7%)	x	9/135 (7%)	17/324 (5%)	25/370 (7%)	42/559 (8%)
Utrata z badania ogółem	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Utrata z powodu AE	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	8/205 (4%)	x	20/235 (9%)	0/22	x	8/205 (4%)	20/257 (9%)	28/462 (6%)
Zaprzestanie terapii ogółem	15/205 (7%)	x	27/235 (11%)	4/22 (18%)	14/135 (10%)	15/205 (7%)	45/392 (11%)	60/597 (10%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	6/205 (3%)	6/119 (5%)	2/235 (1%)	1/22 (5%)	9/135 (7%)	12/324 (4%)	12/392 (3%)	24/716 (3%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	8/205(4%)	x	20/235 (9%)	1/22 (5%)	1/135	8/205 (4%)	22/392 (6%)	30/597 (5%)
Zgony	0/205 (0%)	0/119 (0%)	0/235 (0%)	x	0/135 (0%)	0/324 (0%)	0/370 (0%)	0/694 (0%)
AE								
Anemia	2/203 (1%)	0/119 (0%)	7/234 (3%)	x	x	2/322 (<1%)	7/234 (3%)	9/558 (2%)
Astenia	4/205 (2%) ^b	x	25/235 (11%) ^b	x	x	4/205 (2%)	25/235 (11%)	29/440 (7%)
Bezsenna	16/205 (8%)	x	9/235 (4%)	x	x	16/205 (8%)	9/235 (4%)	25/440 (6%)
Biegunka	24/205 (12%) ^b	x	51/235 (22%) ^b	2/22 (9%)	12/135 (9%)	24/205 (12%)	65/392 (17%)	89/597 (15%)
Ból głowy	50/205 (24%) ^b	17/119 (14%)	59/235 (25%) ^b	6/22 (27%)	18/135 (13%)	67/324 (21%)	83/392 (21%)	150/716 (21%)
Ból mięśni	13/205 (6%)	x	22/235 (9%)	x	x	13/205 (6%)	22/235 (9%)	35/440 (8%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Ból stawów	10/205 (5%)	x	15/235 (6%)	x	x	10/205 (5%)	15/235 (6%)	25/440 (6%)
Depresja	8/205 (4%)	x	9/235 (4%)	x	x	8/205 (4%)	9/235 (4%)	17/440 (4%)
Drażliwość	8/205 (4%)	x	4/235 (2%)	x	x	8/205 (4%)	4/235 (2%)	12/440 (3%)
Eozynofilia	x	x	x	4/22 (18%)		x	4/22 (18%)	4/22 (18%)
Gorączka	8/205 (4%)	9/119 (8%)	7/235 (3%)	5/22 (23%)	12/135 (9%)	17/324 (5%)	24/392 (6%)	41/716 (6%)
Łysienie	11/205 (5%)	x	12/235 (5%)	x	x	11/205 (5%)	12/235 (5%)	23/440 (5%)
Niepokój	3/205 (2%)	x	7/235 (3%)	x	x	3/205 (2%)	7/235 (3%)	10/440 (2%)
Nudności	25/205 (12%) ^b	14/119 (12%)	28/235 (12%) ^b	x	x	39/324 (12%)	28/235 (12%)	67/559 (12%)
Objawy grypopodobne	11/205 (5%)	x	5/235 (2%)	x	x	11/205 (5%)	5/235 (2%)	16/440 (4%)
Obniżony apetyt	4/205 (2%)	4/119 (3%)	9/235 (4%)	3/22 (14%)	x	8/324 (2%)	12/257 (5%)	20/581 (3%)
Obniżenie nastroju	2/205 (1%) ^b	x	8/235 (3%) ^b	x	x	2/205 (1%)	8/235 (3%)	10/440 (2%)
Suchość skóry	3/205 (2%)	x	8/235 (3%)	x	x	3/205 (2%)	8/235 (3%)	11/440 (3%)
Świąd	8/205 (4%)	x	18/235 (8%)	x	x	8/205 (4%)	18/235 (8%)	26/440 (6%)
Wymioty	11/205 (5%)	3/119 (3%)	7/235 (3%)	x	x	14/324 (4%)	7/235 (3%)	21/559 (4%)
Wysypka	7/205 (3%)	8/119 (7%)	10/235 (5%)	x	x	15/324 (5%)	10/235 (5%)	25/559 (4%)
Zaburzenia uwagi	4/205 (2%)	x	6/235 (3%)	x	x	4/205 (2%)	6/235 (3%)	10/440 (2%)
Zawroty głowy nieukładowe	14/205 (7%)	x	19/235 (8%)	x	x	14/205 (7%)	19/235 (8%)	33/440 (8%)
Zawroty głowy układowe	4/205 (2%)	x	4/235 (2%)	x	x	4/205 (2%)	4/235 (2%)	8/440 (2%)
Zmęczenie	43/205 (21%) ^b	12/119 (20%)	52/235 (22%) ^b			55/324 (17%)	52/235 (22%)	107/559 (19%)
Zwiększony apetyt	2/205 (1%)	x	5/235 (2%)	x	x	2/205 (1%)	5/235 (2%)	7/440 (2%)
Zwiększony poziom ALT	4/205 (2%)	20/119 (17%)	8/235 (3%)	6/22 (27%)	24/135 (18%)	24/324 (7%)	38/392 (10%)	62/716 (9%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Zwiększone stężenie AST	0/205 (0%)	17/119 (14%)	6/235 (3%)	4/22 (8%)	18/135 (13%)	17/324 (5%)	28/392 (7%)	45/716 (8%)
SAE								
Bakteryjne zapalenie płuc (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Ból w klatce piersiowej (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Bradykardia zatokowa (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Choroba afektywna dwubiegunowa (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Choroba wieńcowa (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (< 1%)	1/440 (<1%)
Depresja (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Gorączka (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Gruźlica płuc (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Jaskra (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (< 1%)	1/440 (<1%)
Kamica żółciowa (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Kolka żółciowa (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Krwak opłucnej (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Krwioplucie (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Niedrożność jelita cienkiego (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Miastenia rzekomoporaźna (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Migotanie przedsionków (SAE)	0/205 (0%)	x	2/235 (1%)	x	x	0/205 (0%)	2/235 (1%)	0/440 (0%)
Neuropatia obwodowa (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Neutropenia (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Niesercowy ból w klatce piersiowej (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Nowotwór mózgu (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Nowotwór wątroby (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Odma płucna (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	1/135 (<1%)	1/205 (1%)	1/370 (<1%)	2/575 (<1%)
Ostre zapalenie migdałków (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Pólpasiec (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Przeszczep wątroby (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Rak podstawnokomórkowy (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Rak wątrobowo komórkowy (SAE)	0/205 (0%)	x	3/235 (1%)	x	1/135 (<1%)	0/205 (0%)	4/370 (1%)	4/575 (<1%)
Ropień jelit (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Rozstrzenie oskrzeli (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Rwa kulszowa (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Wodobrzusze (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Wysięk z opłucnej (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Występ dysku międzykręgowego (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	0/440 (0%)
Zaburzenie schizoafektywne	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Zapalenie gruczołu krokowego (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Zapalenie jelita grubego (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Zapalenie kości i stawów (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Zapalenie ucha środkowego (SAE)	0/205 (0%)	x	1/235 (< 1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Zapalenie okołostawowe; <i>periathritis</i> (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Zaparcie (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Zawał mięśnia sercowego (SAE)	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Złamanie obojczyka (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Złamanie żebra (SAE)	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x		0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (0%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (SAE)	1/205 (1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych stopnia ¾^d								
Nieprawidłowości ogółem	x	15/119 (13%)	x	x	x	15/119 (13%)	x	15/119 (13%)
Eozynofile	x	6/119 (5%)	x	x	x	6/119 (5%)	x	6/119 (5%)
INR ^e	1/205 (<1%)	x	1/235 (<1%)	x	x	1/205 (<1%)	1/235 (<1%)	2/440 (<1%)
Poziom ALT ^e	7/205 (3%)	15/119 (13%)	4/235 (2%)	2/22 (9%)	12/135 (9%)	22/324 (7%)	18/392 (5%)	40/716 (6%)
Poziom AST ^e	7/205 (3%)	6/119 (5%)	3/235 (1%)	2/22 (9%)	10/135 (7%)	13/324 (4%)	15/392 (4%)	28/716 (4%)
Poziom bilirubiny całkowitej ^f	1/205 (<1%)	0/119 (0%)	2/235 (1%)	0/22 (0%)	1/135 (<1%)	1/205 (<1%)	3/392 (1%)	4/597 (<1%)
Poziom fosforu	x	x	x	1/22 (5%)	x	x	1/22 (5%)	1/22 (5%)
Poziom hemoglobiny ^e	0/205 (0%)	0/119 (0%)	0/235 (0%)	x	6/135 (4%)	0/324 (0%)	6/370 (2%)	6/694 (<1%)
Poziom kreatyniny	x	x	x	x	1/135 (<1%)	x	1/135 (<1%)	1/135 (<1%)
Poziom leukocytów	x	x	x	0/22 (0%)	x	x	0/22 (0%)	0/22 (0%)
Poziom limfocytów ^e	1/205 (<1%)	2/119 (2%)	5/235 (2%)	1/22 (5%)	5/135 (4%)	3/324 (<1%)	11/392 (3%)	14/716 (2%)
Poziom lipazy całkowitej	x	3/119 (3%)	x	x	1/135 (<1%)	3/119 (3%)	1/135 (<1%)	4/254 (2%)
Poziom neutrofilii ^e	2/205 (1%)	1/119 (1%)	5/235 (2%)	x	0/135 (0%)	3/324 (<1%)	5/370 (1%)	8/694 (1%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni) ^a	Chayama 2014 (nieleczeni) ^b	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja) ^c	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja) ^b	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Poziom płytek krwi ^e	0/205 (0%)	0/119 (0%)	10/235 (4%)	x	2/135 (2%)	0/324 (0%)	12/370 (3%)	12/694 (1%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); GGN – górna granica normy;

a) AE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (chyba, że zaznaczono inaczej).

b) AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

c) AE występujące u $\geq 3\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.

d) W badaniach przyjmowano różne przedziały nieprawidłowości laboratoryjnych lub nie podawano dokładnych zakresów parametrów.

e) W przypadku badania HALLMARK DUAL stosowano dwa zakresy wartości danego parametru: INR (2,1 – 3 x GGN oraz > 3 x GGN); pozioma ALT i AST (5,1–10 x GGN oraz > 10 x GGN); poziom bilirubiny całkowitej (2,6-5 x GGN oraz > 5 x GGN); poziom hemoglobiny (70–89 g/L i <70 g/L); poziom limfocytów (0,35 do < 0,5 x 10⁹ komórek/L oraz < 0,35 x 10⁹ komórek/L); poziom neutrofilii (0,5 do < 0,75 x 10⁹ komórek/L oraz < 0,5 x 10⁹ komórek/L); poziom płytek krwi (25 do < 50 x 10⁹ komórek/L oraz < 25 x 10⁹ komórek/L). Ponieważ były to zakresy niezachodzące zsumowano pacjentów z poszczególnych zakresów.

Tabela 86.

Wyniki analizy zaprzestania terapii z powodu AE dla schematu DCV + ASV stosowanego u pacjentów z pWZWC (pacjenci nieleczeni oraz z p-wsk/nietolerancją PR)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni)	Chayama 2014 (nieleczeni)	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja)	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Zaprzestanie terapii z powodu AE	6/205 (3%)	6/119 (5%)	2/235 (1%)	x	x	12/324 (4%)	2/235 (1%)	14/559 (3%)
Hipertransaminazemia	1/205 (<1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (<1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Nowotwór mózgu	0/205 (0%)	x	0/235 (0%)	x	x	0/205 (0%)	0/235 (0%)	0/440 (<1%)
Rozstrzenie oskrzeli	1/205 (<1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (<1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)
Zaparcie	1/205 (<1%)	x	0/235 (0%)	x	x	1/205 (<1%)	0/235 (0%)	1/440 (<1%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	3/205 (2%)	5/119 (4%)	1/235 (<1%)	x	x	8/324 (2%)	1/235 (<1%)	9/559 (2%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	0/205 (0%)	x	1/235 (<1%)	x	x	0/205 (0%)	1/235 (<1%)	1/440 (<1%)

PK	HALLMARK-DUAL (nieleczeni)	Chayama 2014 (nieleczeni)	HALLMARK-DUAL (p-wsk/nietolerancja)	Suzuki 2013 (p-wsk/nietolerancja)	Kumada 2014 (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM (nieleczeni)	RAZEM (p-wsk/nietolerancja)	RAZEM
Zwiększona aktywność transaminaz	1/205 (<1%)	x	0/235 (0%)	1/22 (5%)	x	1/205 (0%)	1/257 (<1%)	2/462 (<1%)

21.6.2. Pacjenci uprzednio leczeni PR

21.6.2.1. DCV + ASV

Poniżej zestawiono zbiorcze informacje na temat bezpieczeństwa stosowania terapii DCV + ASV wśród pacjentów uprzednio leczonych PR. W poszczególnych badaniach stosowano następujące oznaczenia w przypadku raportowanych AE/SAE oraz nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (stopień 3 i 4):

AE/SAE:

- W przypadku badania HALLMARK DUAL raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - AE podane dla ogółu populacji badanej (anemia, wysypka),
 - AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (ból głowy, zmęczenie, biegunka, nudności, astenia),
 - AE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (pozostałe AE, tutaj też wysypka).
- W przypadku badania Lok 2014 raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - raportowano tylko AE które wystąpiły podczas terapii właściwej (tj. przed ewentualną terapią ratunkową),
 - AE występujące u $\geq 30\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (ból głowy, biegunka, zmęczenie, astenia, ból mięśni, bezsenność, drażliwość, świąd, nudności, ból stawów, wysypka, objawy grypopodobne, łysienie),
 - AE/SAE stopnia 3–4 podane dla ogółu populacji badanej (neutropenia, anemia, obniżenie ilości białych krwinek, złamanie przedramienia, atak paniki, astenia, rak płaskonabłonkowy).

- W przypadku badania Suzuki 2013 raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - AE występujące u ≥ 3 pacjentów w obydwu podgrupach,
 - SAE podane dla ogółu populacji badanej (hiperbilirubinemia).
- W przypadku badania Kumada 2014 raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - AE występujące u $> 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup.
- W przypadku badania Lok 2012 raportowano AE/SAE w następujący sposób:
 - AE które wystąpiły podczas terapii właściwej oraz terapii ratunkowej (+PegIFN α -2a/RBV, którą zastosowano u 6/11 pacjentów),
 - AE występujące u ≥ 4 pacjentów w obydwu podgrupach,
 - AE stopnia 3–4 podane dla ogółu populacji badanej (zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej).

Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (stopień 3 i 4):

- W przypadku badania HALLMARK DUAL stosowano dwa zakresy wartości danego parametru laboratoryjnego: INR (2,1 – 3 x GGN oraz > 3 x GGN); pozioma ALT i AST (5,1–10 x GGN oraz > 10 x GGN); poziom bilirubiny całkowitej 2,6-5 x GGN oraz > 5 x GGN); poziom hemoglobiny (70–89 g/L i < 70 g/L); poziom limfocytów (0,35 do $< 0,5 \times 10^9$ komórek/L oraz $< 0,35 \times 10^9$ komórek/L); poziom neutrofilii (0,5 do $< 0,75 \times 10^9$ komórek/L oraz $< 0,5 \times 10^9$ komórek/L); poziom płytek krwi (25 do $< 50 \times 10^9$ komórek/L oraz $< 25 \times 10^9$ komórek/L),
- W przypadku badania Lok 2014 stosowano następujące określenia do parametrów laboratoryjnych: poziom ALT (podwyższony), poziom AST (podwyższony), poziom białych krwinek (leukopenia), poziom fosforu (obniżony), poziom kwasu moczowego (podwyższony), poziom limfocytów (limfopenia bezwzględna), poziom neutrofilii (neutropenia bezwzględna),
- W przypadku badania Lok 2012 stosowano następujące określenia do parametrów laboratoryjnych: poziom ALT (poziom > 3 x GGN), poziom bilirubiny całkowitej (< 2 x GGN), poziom płytek krwi (trombocytopenia),
- W przypadku badania Suzuki 2013 oraz Kumada 2014 nie stosowano dodatkowych oznaczeń do parametrów laboratoryjnych.

Tabela 87.
Zestawienie działań niepożądanych dla porównania ASV + DCV (pacjenci leczenia)

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczenia (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczenia (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Ogólne							
AE ogółem	167/205 (81%)	17/18 (94%)	20/20 (100%)	x	x	204/243 (84%)	x
SAE ogółem	11/205 (5%)	1/18 (6%)	2/20 (10%)	x	4/87 (5%)	18/330 (4%)	0/11 (0%)
Utrata z badania ogółem	0/205 (0%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/87 (0%)	0/351 (0%)	0/11 (0%)
Utrata z powodu AE	0/205 (0%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/87 (0%)	0/351 (0%)	0/11 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	0/205 (0%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/87 (0%)	0/351 (0%)	0/11 (0%)
Zaprzestanie terapii ogółem	28/205 (14%)	2/18 (11%)	6/20 (30%)	3/21 (14%)	14/87 (16%)	53/351 (15%)	6/11 (55%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	2/205 (1%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	2/21 (10%)	2/87 (2%)	6/351 (2%)	0/11 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	26/205 (13%)	2/18 (0%)	6/20 (30%)	1/21 (5%)	11/87 (13%)	46/351 (13%)	6/11 (55%)
AE							
Anemia	3/205 (1%)	0/18 (0%) ^c	0/20 (0%) ^c	x	x	3/243 (1%)	x
Astenia	12/205 (6%)	0/18 (0%) ^c 3/18 (17%)	0/20 (0%) ^c 4/20 (20%)	x	x	19/243 (8%)	x
Bezsenna	20/205 (10%)	3/18 (17%)	3/20 (15%)	x	x	26/243 (11%)	3/11 (27%)
Biegunka	28/205 (14%)	5/18 (28%)	6/20 (30%)	9/21 (43%)	10/87 (12%)	58/351 (17%)	8/11 (73%)
Ból głowy	50/205 (24%)	8/18 (44%)	8/20 (40%)	8/21 (38%)	17/87 (20%)	91/351 (26%)	5/11 (45%)
Ból mięśni	7/205 (3%)	4/18 (22%)	1/20 (5%)	x	x	12/243 (5%)	x
Ból pleców	8/205 (4%)	x	x	3/21 (14%)	x	11/226 (5%)	x

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Ból stawów	17/205 (8%)	3/18 (17%)	0/20 (0%)	x	x	20/243 (8%)	x
Depresja	3/205 (2%)	x	x	x	x	3/205 (2%)	x
Drażliwość	3/205 (2%)	2/18 (11%)	0/20 (0%)	x	x	5/243 (2%)	x
Dreszcze	5/205 (2%)	x	x	x	x	5/205 (2%)	3/11 (27%)
Duszność	4/205 (2%)	x	x	x	x	4/205 (2%)	2/11 (18%)
Dyskomfort w jamie brzuszej/ból brzucha	8/205 (4%)	x	x	3/21 (14%)	x	11/226 (5%)	x
Eozynofilia	x	x	x	1/21 (5%)	x	1/21 (5%)	x
Gorączka	9/205 (4%)	x	x	3/21 (14%)	15/87 (17%)	27/313 (9%)	3/11 (27%)
Kaszel	17/205 (8%)	x	x	x	x	17/205 (8%)	3/11 (27%)
Letarg	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Łysienie	8/205 (4%)	0/18 (0%)	1/20 (5%)	x	x	9/243 (4%)	x
Neutropenia	x	0/18 (0%) ^c	0/20 (0%) ^c	x	x	0/38 (0%)	x
Niepokój	6/205 (3%)	x	x	x	x	6/205 (3%)	x
Nudności	22/205 (11%)	3/18 (17%)	3/20 (15%)	x	x	28/243 (12%)	2/11 (18%)
Objawy grypopodobne	7/205 (3%)	2/18 (11%)	2/20 (10%)	x	x	11/243 (5%)	x
Obniżenie nastroju	3/205 (2%)	x	x	x	x	3/205 (2%)	x
Obniżenie ilości białych krwinek	x	0/18 (0%) ^c	0/20 (0%) ^c	x	x	0/38 (0%)	x
Obniżony apetyt	8/205 (4%)	x	x	0/21 (0%)	x	8/226 (4%)	x
Rak płaskonabłonkowy	x	0/18 (0%) ^c	0/20 (0%) ^c	x	x	0/38 (0%)	x

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Suchość skóry	8/205 (4%)	x	x	x	x	8/205 (4%)	x
Świąd	14/205 (7%)	3/18 (17%)	1/20 (5%)	x	x	18/243 (7%)	x
Wymioty	8/205 (4%)	x	x	x	x	8/205 (4%)	x
Wysypka	11/205 (5%) ^a	2/18 (11%)	1/20 (5%)	x	x	14/243 (6%)	x
Zaburzenia snu	3/205 (2%)	x	x	x	x	3/205 (2%)	x
Zaburzenia uwagi	8/205 (4%)	x	x	x	x	8/205 (4%)	x
Zakażenie dróg moczowych	3/205 (2%)	x	x	x	x	3/205 (2%)	2/11 (18%)
Zapalenie jamy nosowo- gardłowej	16/205 (8%)	x	x	6/21 (29%)	27/87 (31%)	49/313 (16%)	x
Zaparcie	20/205 (10%)	x	x	2/21 (10%)	x	22/226 (10%)	x
Zawroty głowy nieukładowe	18/205 (9%)	x	x	x	x	18/205 (9%)	2/11 (18%)
Zawroty głowy układowe	2/205 (1%)	x	x	x	x	2/205 (1%)	
Złe samopoczucie	x	x	x	2/21 (10%)	x	2/21 (10%)	x
Zmęczenie	45/205 (22%)	5/18 (28%)	2/20 (10%)	x	x	52/243 (21%)	6/11 (55%) 1/11 (9%) ^c
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	6/205 (3%)	x	x	6/21 (29%)	11/87 (13%)	23/313 (7%)	2/11 (18%) ^c
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	2/205 (1%)	x	x	6/21 (29%)	10/87 (12%)	18/313 (6%)	x
Zwiększony apetyt	2/205 (1%)	x	x	x	x	2/205 (1%)	x
SAE							
Atak paniki (SAE)	x	1/18 (6%) ^c	0/20 (0%) ^c	x	x	1/38 (3%)	x

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Bakteryjne zapalenie płuc (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Ból w klatce piersiowej (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Bradykardia (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Choroba afektywna dwubiegunowa (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Choroba wieńcowa (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Depresja (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Hiperbilirubinemia (SAE)	x	x	x	1/21 (5%)	x	1/21 (5%)	x
Gruźlakorak płuc (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Jaskra (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Kamica żółciowa (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Kolka żółciowa (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Krwawienie z żyłaków przełyku (SAE)	x	x	x	x	1/87 (1%)	1/87 (1%)	x
Krwiak opłucnej (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Krwioplucie (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Niedrożność jelita cienkiego (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Migotanie przedsionków (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Neuropatia obwodowa (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Neutropenia (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Niesercowy ból w klatce piersiowej (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Nowotwór mózgu (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Nowotwór wątroby (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Odma płucna (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Odmiedniczkowe zapalenie nerek (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Oparzenie II stopnia (SAE)	x	x	x	x	1/87 (1%)	1/87 (1%)	x
Ostre zapalenie migdałków (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Półpasiec (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	1/87 (1%)	1/292 (< 1%)	x
Przeszczep wątroby (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Rak prostaty (SAE)	x	0/18 (0%)	1/20 (5%)	x	x	1/38 (3%)	x
Rak wątrobowo komórkowy (SAE)	3/205 (2%)	x	x	x	x	3/205 (2%)	x
Ropień jelit (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Rozstrzenie oskrzeli (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Rwa kulszowa (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Wodobrzusze (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Wysięk z opłucnej (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Występ dysku	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
międzykręgowego (SAE)							
Zapalenie gruczołu krokowego (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zapalenie jelita grubego (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zapalenie kości i stawów (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zapalenie ucha środkowego (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zaparcie (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zgon (SAE)	0/205 (0%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/87 (0%)	0/351 (0%)	0/11 (0%)
Złamanie przedramienia (SAE)	x	0/18 (0%) ^c	1/20 (5%) ^c	x	x	1/38 (3%)	x
Złamanie obojczyka (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Złamanie żebra (SAE)	1/205 (1%)	x	x	x	x	1/205 (1%)	x
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (SAE)	0/205 (0%)	x	x	x	1/87 (1%) ^s	1/292 (< 1%)	x
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (stopień 3 i 4)							
Anemia	x	0/18 (0%)	0/20 (0%)	x	x	0/38 (0%)	0/11 (0%)
Hiponatremia	x	0/18 (0%)	0/20 (0%)	x	x	0/38 (0%)	x
INR	0/205 (0%)	x	x	x	x	0/205 (0%)	x
Stężenie ALT	4/205 (2%)	1/18 (6%)	1/20 (5%)	2/21 (10%)	4/87 (5%)	12/351 (3%)	4/11 (36%) ^b

PK	HALLMARK-DUAL Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR)	Lok 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)		Suzuki 2013 Pacjenci uprzednio leczeni (NR)	Kumada 2014 Pacjenci uprzednio leczeni (NR, PR, UD) ^d	RAZEM	Lok 2012 Pacjenci uprzednio leczeni (NR) ^e
	DCV24 + ASV24	A1 (DCV QD + ASV BID)	A2 (DCV QD + ASV QD)	DCV QD24 + ASV BID24	DCV QD24 + ASV BID24		DCV QD24 + ASV BID24
Stężenie AST	2/205 (1%)	1/18 (6%)	0/20 (0%)	1/21 (5%)	2/87 (2%)	6/351 (2%)	x
Stężenie białych krwinek	x	0/18 (0%)	0/20 (0%)	1/21 (5%)	x	1/59 (2%)	
Stężenie bilirubiny całkowitej	0/205 (0%)	x	x	1/21 (5%)	1/87 (1%)	2/313 (1%)	4/11 (36%) ^b
Stężenie fosforu	x	0/18 (0%)	0/20 (0%)	1/21 (5%)	x	1/59 (2%)	x
Stężenie hemoglobiny	1/205 (< 1%)	x	x	x	1/87 (1%)	2/292 (1%)	x
Stężenie kreatyniny	x	x	x	x	0/87 (0%)	0/87 (0%)	x
Stężenie kwasu moczowego	x	0/18 (0%)	0/20 (0%)	x	x	0/38 (0%)	x
Stężenie limfocytów	2/205 (1%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	2/21 (10%)	1/87 (1%)	5/351 (1%)	x
Stężenie lipazy całkowitej	x	x	x	x	0/87 (0%)	0/87 (0%)	x
Stężenie neutrofilii	2/205 (1%)	0/18 (0%)	0/20 (0%)	x	1/87 (1%)	3/330 (1%)	x
Stężenie płytek krwi	1/205 (< 1%)	x	x	x	2/87 (2%)	3/292 (1%)	0/11 (0%)

NR – brak wcześniejszej odpowiedzi na leczenie; PR – wcześniejsza częściowa odpowiedź na leczenie; UD – pacjenci nieokreśleni pod względem typu odpowiedzi na leczenie; x – brak danych; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa, GGN – górna granica normy; INR – Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalised Ratio*);

a) Dane podane w publikacji głównej różnią się od danych zestawionych w tabeli w suplemencie badania; w publikacji podano, że 11/205 (5%) pacjentów wcześniej leczonych (NR, PR) poddanych terapii DCV + ASV miało wysypkę, natomiast w tabeli z suplementu podano, że u 4/205 (2%) spośród tej grupy pacjentów odnotowano wysypkę;

b) 2/4 pacjentów w tej grupie dostawało dodatkowo Peg IFN/RBV;

c) stopień 3 lub 4 AE;

d) 9/87 pacjentów w tej grupie dostawało dodatkowo Peg IFN/RBV;

e) 2/11 pacjentów w tej grupie miało HCV G1b.

Tabela 88.

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych dla porównania DCV + ASV (Chayama 2014, pacjenci z nawrotem choroby)

PK	DCV + ASV
AE ogółem	18/22 (82%)
AE stopnia 3/4	2/22 (9%)
SAE ^a	1/22 (5%)
Zaprzestanie terapii spowodowane AE ^a	1/22 (5%)
Zgony	0/22(0%)
Anemia	0/22(0%)
Ból głowy	2/22 (9%)
Gorączka	3/22 (14%)
Nudności	1/22 (5%)
Obniżony apetyt	1/22 (5%)
Wymioty	0/22(0%)
Wysypka	1/22 (5%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	6/22 (27%)
Zwiększony poziom ALT	4/22 (18%)
Zwiększony poziom AST	4/22 (18%)
Złe samopoczucie	6/22 (27%)
Zmęczenie	0/22 (0%)
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	0/22(0%)
ALT >5 x ULN	1/22 (5%)
AST >5 x ULN	1/22 (5%)
Bilirubina całkowita >2,5 x ULN	0/22(0%)
Eozynofile $\geq 1500/\text{mm}^3$	0/22(0%)
Hemoglobina <9,0 g/dl	0/22(0%)
Limfocyty (całkowita liczba) <500/mm ³	1/22 (5%)
Lipaza (całkowita) >3,0 x ULN	0/22(0%)
Neutrofile <750/mm ³	0/22(0%)
Płytki krwi <50 000/mm ³	0/22(0%)

21.7. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla komparatorów (BOC + PR, TVR + PR, PR) stosowanych u pacjentów z HCV G1b

21.7.1. Pacjenci nieleczeni

Tabela 89.
Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla PR (pacjenci nieleczeni)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
Ogólne														
AE ogółem	354/361 (98%)	x	x	x	x	63/63 (100%)	x	75/77 (97%)	125/130 (96%)	132/134 (99%)	x	356/363 (98%)	x	1105/1128 (98%)
SAE ogółem	24/361 (7%)	6/78 (8%)	3/60 (5%)	0/13 (0%)	0/8 (8%)	6/63 (10%)	x	10/77 (13%)	8/130 (6%)	10/134 (7%)	x	31/363 (9%)	x	98/1287 (8%)
Utrata z badania ogółem	x	20/78 (26%)	7/60 (12%)	2/13 (15%)	0/8 (0%)	x	5/186 (3%)	6/77 (8%)	10/130 (8%)	17/134 (13%)	10/104 (10%)	128/363 (35%) ^a	0/8 (0%)	205/1161 (18%)
Utrata z powodu AE	x	x	x	1/13 (7%)	x	x	x	1/77 (1%)	x	x	x	x	x	2/90 (2%)
Zaprzestanie terapii ogółem	159/361 (44%)	41/78 (52%)	15/60 (25%)	3/13 (23%)	x	x	26/186 (14%)	10/77 (13%)	x	x	52/104 (50%)	204/363 (56%)	x	510/1242 (41%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	26/361 (7%)	8/78 (10%)	1/60 (2%)	2/13 (15%)	0/8 (0%)	14/63 (22%)	3/186 (2%)	4/77 (5%)	3/130 (2%)	1/134 (<1%)	8/104 (8%)	57/363 (16%)	2/8 (25%)	129/1585 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	118/361 (33%)	25/78 (32%)	x	x	0/8 (0%)	x	x	x	x	0/134	0/104	108/363 (30%) ^b	0/8	251/1056 (24%)
Zaprzestanie terapii z powodu SAE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	3/104 (3%)	x	x	3/104 (3%)
Zgon	1/361 (<1%) ^c	0/78 (0%)	0/60 (0%)	0/13 (0%)	0/8 (0%)	x	0/186 (0%)	0/77 (0%)	0/130 (0%)	0/134 (0%)	x	4/363 (1%) ^d	x	5/1412 (<1%)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
AE														
Anemia	70/361 (19%)	5/78 (6%)	24/60 (40%)	5/13 (38%)	5/8 (63%)	46/63 (73%)	x	16/77 (21%)	27/130 (21%)	37/134 (28%)	35/104 (34%)	107/363 (29%)	5/8 (63%)	382/1399 (27%)
Artralgia	68/361 (19%)	19/78 (24%)	x	2/13 (15%)	2/8 (25%)	15/63 (24%)	84/186 (45%)	11/77 (14%)	x	x	21/104 (20%)	66/363 (18%)	3/8 (38%)	291/1261 (23%)
Astenia	58/361 (16%)	x	x	x	x	x	110/186 (59%)	17/77 (22%)	x	x	x	70/363 (19%)	x	255/987 (26%)
Bezsenność	111/361 (31%)	30/78 (38%)	x	x	2/8 (25%)	17/63 (27%)	77/186 (41%)	23/77 (30%)	x	x	40/104 (38%)	118/363 (33%)	1/8 (13%)	419/1248 (34%)
Biegunka	80/361 (22%)	14/78 (18%)	12/60 (20%)	x	3/8 (38%)	19/63 (30%)	16/186 (9%)	12/77 (16%)	x	x	23/104 (22%)	79/363 (22%)	0/8 (0%)	258/1308 (20%)
Ból głowy	142/361 (39%)	36/78 (46%)	22/60 (37%)	8/13 (62%)	4/8 (50%)	32/63 (51%)	21/186 (11%)	40/77 (52%)	51/130 (39%)	49/134 (37%)	45/104 (43%)	153/363 (42%)	5/8 (63%)	608/1585 (38%)
Brak koncentracji	x	x	x	x	x	x	75/186 (40%)	x	x	x	x	x	x	75/186 (40%)
Depresja	79/361 (22%)	x	x	x	x	x	20/186 (11%)	14/77 (18%)	x	x	x	79/363 (22%)	x	192/987 (19%)
Drażliwość	64/361 (18%)	22/78 (28%)	x	x	x	x	88/186 (48%)	8/77 (10%)	x	x	xx	86/363 (24%)	x	268/1065 (25%)
Gorączka	87/361 (24%)	x	29/60 (48%)	7/13 (54%)	5/8 (63%)	46/63 (73%)	87/186 (47%)	13/77 (17%)	x	53/134 (40%)	35/104 (34%)	121/363 (33%)	5/8 (63%)	488/1377 (35%)
Liszaj	x	x	x	x	x	x	7/186 (4%)	x	x	x	x	x	x	7/186 (4%)
Łuszczyca	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)
Łysienie	73/361 (20%)	13/78 (17%)	3/60 (5%)	6/13 (46%)	6/8 (75%)	29/63 (46%)	x	16/77 (21%) ^e	x	x	27/104 (26%)	99/363 (27%)	2/8 (25%)	274/1135 (24%)
Majaczenie	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)
Mialgia	77/361 (21%)	25/78 (32%)	x	x	x	x	62/186 (33%)	17/77 (22%)	x	x	x	94/363 (26%)	x	275/1065 (26%)
Neutropenia	68/361 (19%)	20/78 (26%)	1/60 (2%)	x	4/8 (50%)	x	x	16/77 (21%)	23/130 (18%)	36/134 (27%)	12/104 (12%)	77/363 (21%)	5/8 (63%)	262/1323 (20%)
Niepokój	44/361 (12%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	44/361 (12%)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
Nudności	112/361 (31%)	20/78 (26%)	9/60 (15%)	x	x	7/63 (11%)	18/186 (10%)	21/77 (27%)	x	x	45/104 (43%)	153/363 (42%)	3/8 (38%)	388/1300 (30%)
Objawy grypopodobne	101/361 (28%)x	16/78 (21%)	x	x	x	16/63 (25%)	140/186 (76%)	29/77 (38%)	x	35/134 (26%)	25/104 (24%)	93/363 (26%)	x	455/1366 (33%)
Objawy neurovegetatywne	x	x	x	x	x	x	84/186 (45%)	x	x	x	x	x	x	84/186 (45%)
Oddzielanie się naskórka	x	x	0/60 (0%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/60 (0%)
Psychoza	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)	x	x	x	x	x	x	3/186 (2%)
Reakcja w miejscu podania	33/361 (9%)x	x	x	x	1/8 (13%)	16/63 (25%)	x	x	x	x	10/104 (10%)	x	2/8 (25%)	62/544 (11%)
Rumień	x	x	2/60 (3%)	x	x	13/63 (21%)	x	x	x	x	x	x	x	15/123 (12%)
Rumień wielopostaciowy	x	x	1/60 (2%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/60 (2%)
Rumień w miejscu podania	x	x	x	x	x	21/63 (33%)	x	x	x	x	x	x	x	21/63 (33%)
Samobójstwo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Suchość skóry	66/361 (18%)	15/78 (19%)	x	x	x	x	x	14/77 (18%)	x	x	x	66/363 (18%)	x	161/879 (18%)
Świąd	131/361 (36%)	26/78 (33%)	5/60 (8%)	0/13 (0%)x	3/8 (38%)	13/63 (21%)	3/186 (2%)	35/77 (46%)	26/130 (20%)	36/134 (27%)	x	98/363 (27%)	3/8 (38%)	379/1481 (26%)
Świąd uogólniony	x	x	0/60 (0%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/60 (0%)
Utrata libido	x	x	x	x	x	x	44/186 (24%)	x	x	x	x	x	x	44/186 (24%)
Trombocytopenia	x	2/78 (3%)	x	x	0/8 (0%)	23/63 (37%)	x	x	x	x	x	x	3/8 (38%)	28/157 (18%)
Wykwit polekowy	x	x	1/60 (2%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/60 (2%)
Wymioty	38/361 (11%)	x	1/60 (2%)	x	3/8 (38%)	9/63 (14%)	x	x	x	x	5/104 (5%)	57/363 (16%)	x	113/959 (12%)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
Wysypka	88/361 (24%)	25/78 (32%)	27/60 (45%)	6/13 (46%)	3/8 (38%)	18/63 (29%)	x	18/77 (23%)	42/130 (32%)x	27/134 (20%)x	x	83/363 (23%)	3/8 (38%)	340/1295 (26%)
Wysypka polekowa	x	x	x	x	x	2/63 (2%)	x	x	x	x	x	x	x	2/63 (2%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	x	x	x	x	x	53/63 (84%)	9/186 (5%)	55/77 (71%)	x	x	38/104 (37%)	x	x	155/430 (36%)
Zawroty głowy	49/361 (14%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	16/104 (15%)	60/363 (17%)	x	125/828 (15%)
Złuszczenie skóry	x	x	0/60 (0%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/60 (0%)
Zmęczenie	206/361 (57%)	46/78 (59%)	x	x	4/8 (50%)	x	74/186 (40%)	37/77 (48%)	53/130 (41%)	56/132 (42%)	57/104 (55%)	217/363 (60%)	3/8 (38%)	753/1447 (52%)
Zmiany psychiczne	x	x	x	x	x	x	86/186 (47%)	x	x	x	x	x	x	86/186 (47%)
SAE														
Anemia (SAE)	4/361 (1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	5/724 (<1%)
Cellulitis (SAE)	1/361 (<1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/361 (<1%)
Celowe samookaleczenie (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Choroba afektywna (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Choroba afektywna dwubiegunowa (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Depresja (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Gorączka (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	2/363 (1%)	x	2/363 (1%)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
Infekcja w miejscu podania (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Myśli samobójcze (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Nadużywanie alkoholu (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Nadużywanie leków (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Neutropenia (SAE)	x	x	0/60 (0%)	x	x	x	x	x	0/130 (0%)	0/134 (0%)	x	0/363 (0%)	x	0/687 (0%)
Niepokój (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Nudności (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Omdlenie (SAE)	0/361 (0%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/361
Próba samobójcza (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Rumień (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Świąd (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Trombocytopenia (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)
Uzależnienie od leków (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Wymioty (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Wysypka (SAE)	0/361 (0%)	x	x	x	x	x	x	x	x	0/134 (0%)	x	x	x	0/495 (0%)
Zaburzenia naczyniowe (SAE)	1/361 (<1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/361 (<1%)

PK	ADVANCE	COMMAND-1	CONCERTO-1	DRAGON	Izumi 2014	Kumada 2012	Neri 2006	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2	SPRINT-1	SPRINT-2	Suzuki 2013	RAZEM
Zaburzenia nerek i układu moczowego (SAE)	4/361 (1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	4/361 (1%)
Zaburzenia oka (SAE)	1/361 (<1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/361 (<1%)
Zaburzenia osobowości (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Zaburzenia pracy serca (SAE)	2/361 (1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	2/361 (1%)
Zaburzenia psychiatryczne (SAE)	3/361 (1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	3/361 (1%)
Zaburzenia skóry (SAE)	x	x	x	x	x	0/63 (0%)	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/426 (0%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (SAE)	3/361 (1%)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	3/361 (1%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (SAE)	0/361	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/361 (0%)
Zapalenie płuc (SAE)	0/361	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/361 (0%)
Zawroty głowy (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	1/363 (<1%)	x	1/363 (<1%)
Zmęczenie (SAE)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0/363 (0%)	x	0/363 (0%)

a) Okres FU trwał 72 tyg.

b) Samobójstwo.

c) W tym jedno samobójstwo, które mogło być związane ze stosowaniem PEG INF.

d) Zaburzenie skóry.

Tabela 90.
Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla TVR + PR oraz BOC + PR (pacjenci nieleczeni)

PK	TVR				BOC			RAZEM
	ADVANCE	Kumada 2012	OPTIMIZE	RAZEM	SPRINT-1	SPRINT-2	RAZEM	
AE ogółem	361/363 (99%)	126/126 (100%)	729/740 (99%)	1216/1229 (99%)	x	365/368 (99%)	365/368 (99%)	1581/1597 (99%)
SAE ogółem	33/363 (9%)	15/126 (12%)	90/740 (12%)	138/1229 (11%)	x	42/368 (11%)	42/368 (11%)	180/1597 (11%)
Utrata z badania ogółem	x	x	74/740 (10%)	74/740 (10%)	x	x	x	74/740 (10%)
Utrata z badania z powodu AE	x	x	1/740 (<1%)	1/740 (<1%)	x	x	x	1/740 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	36/363 (10%)	24/126 (19%)	127/740 (17%)	187/1229 (15%)	15/103 (15%)	45/368 (12%)	60/471 (13%)	247/1700 (15%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	38/363 (10%)	x	x	38/363 (10%)	x	33/368 (9%)	33/368 (9%)	71/731 (10%)
AE								
Anemia/Niedokrwistość	135/363 (37%)	115/126 (91%)	340/740 (46%)	590/1229 (48%)	55/103 (53%)	182/368 (49%)	237/471 (50%)	827/1700 (49%)
Anemia/Niedokrwistość SCC	x	x	362/740 (49%)	362/740 (49%)	x	x	x	362/740 (49%)
Astenia	56/363 (15%)	x	x	56/363 (15%)	x	55/368 (15%)	55/368 (15%)	111/731 (15%)
Bezsenna	117/363 (32%)	40/126 (32%)	x	157/489 (32%)	29/103 (28%)	117/368 (32%)	146/471 (31%)	303/960 (32%)
Biegunka	102/363 (28%)	34/126 (27%)	x	136/489 (28%)	27/103 (26%)	80/368 (22%)	107/471 (23%)	243/960 (25%)
Ból głowy	148/363 (41%)	48/126 (38%)	215/740 (29%)	411/1229 (33%)	41/103 (40%)	168/368 (46%)	209/471 (44%)	620/1700 (36%)
Bóle mięśni	54/363 (15%)	x	x	54/363 (15%)	x	78/368 (21%)	78/368 (21%)	132/731 (18%)
Bóle stawów	49/363 (13%)	36/126 (29%)	x	85/489 (17%)	22/103 (21%)	69/368 (19%)	91/471 (19%)	176/960 (18%)
Depresja	66/363 (18%)	x	x	66/363 (18%)	x	83/368 (23%)	83/368 (23%)	149/731 (20%)
Drażliwość	80/363 (22%)	x	x	80/363 (22%)	x	81/368 (22%)	81/368 (22%)	161/731 (22%)
Łysienie plackowate	83/363 (23%)	51/126 (40%)	x	134/489 (27%)	30/103 (29%)	75/368 (20%)	105/471 (22%)	239/960 (25%)
Neutropenia	51/363 (14%)	x	x	51/363 (14%)	17/103 (17%)	92/368 (25%)	109/471 (23%)	160/834 (19%)
Niepokój	35/363 (10%)	x	x	35/363 (10%)	x	x	x	35/363 (10%)
Nudności	156/363 (43%)	32/126 (25%)	281/740 (38%)	469/1229 (38%)	42/103 (41%)	175/368 (48%)	217/471 (46%)	686/1700 (40%)
Objawy grypopodobne	102/363 (28%)	22/126 (18%)	x	124/489 (25%)	21/103 (20%)	91/368 (25%)	112/471 (24%)	236/960 (25%)

PK	TVR				BOC			RAZEM
	ADVANCE	Kumada 2012	OPTIMIZE	RAZEM	SPRINT-1	SPRINT-2	RAZEM	
Podwyższona temperatura ciała (pyrexia)	95/363 (26%)	98/126 (78%)	x	193/489 (39%)	27/103 (26%)	123/368 (33%)	150/471 (32%)	343/960 (36%)
Reakcja w miejscu podania	38/363 (10%)	29/126 (23%)	89/740 (12%)	156/1229 (13%)	5/103 (5%)	x	5/103 (5%)	161/1332 (12%)
Rumień	x	9/126 (7%)	x	9/126 (7%)	x	x	x	9/126 (7%)
Rumień w miejscu podania	x	33/126 (26%)	x	33/126 (26%)	x	x	x	33/126 (26%)
Suchość skóry	63/363 (17%)	x	x	63/363 (17%)	x	67/368 (18%)	67/368 (18%)	130/731 (18%)
Świąd	181/363 (50%)	23/126 (18%)	342/740 (46%)	546/1229 (44%)	x	87/368 (24%)	87/368 (24%)	633/1597 (40%)
Świąd SCC	x	x	368/740 (50%)	368/740 (50%)	x	x	x	368/740 (50%)
Trombocytopenia	x	81/126 (64%)	x	81/126 (64%)	x	121/368 (33%)	121/368 (33%)	202/494 (41%) ⁿ
Wykwity polekowe	x	37/126 (29%)	x	37/126 (29%)	x	x	x	37/126 (29%)
Wymioty	55/363 (15%)	37/126 (29%)	x	92/489 (19%)	15/103 (15%)	75/368 (20%)	93/368 (25%)	182/960 (19%)
Wysypka	133/363 (37%)	48/126 (38%)	278/740 (38%)	459/1229 (37%)	x	93/368 (25%)	93/368 (25%)	552/1597 (35%)
Wysypka SCC	x	x	411/740 (56%)	411/740 (56%)	x	x	x	411/740 (56%)
Zaburzenia smaku	x	34/126 (27%)	x	34/126 (27%)	27/103 (26%)	137/368 (37%)	164/471 (35%)	198/597 (33%)
Zawroty głowy	57/363 (16%)	x	x	57/363 (16%)	16/103 (16%)	80/368 (22%)	96/471 (20%)	153/834 (18%)
Zgony	2/363 (1%) ^b	x	1/740 (<1%) ^a	3/1103 (<1%)	x	2/368 (1%) ^c	2/368 (1%) ^c	5/1471 (<1%)
Złe samopoczucie (malaise)	x	73/126 (58%)	x	73/126 (58%)	x	x	x	73/126 (58%)
Zmęczenie	207/363 (57%)	x	366/740 (49%)	573/1103 (52%)	70/103 (68%)	196/368 (53%)	266/471 (56%)	839/1574 (53%)
SAE								
Anemia (SAE)	8/363 (2%)	x	x	8/363 (2%)	x	3/368 (1%)	3/368 (1%)	11/731 (2%)
Neutropenia (SAE)	x	x	x	x	x	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)
Niepokój (SAE)	x	x	x	x	x	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)
Poważne zaburzenia skórne (SAE)	x	3/126 (2%)	x	3/126 (2%)	x	x	x	3/126 (2%)
Samobójstwo (SAE)	x	x	x	x	x	1/368 (<1%) ^d	1/368 (<1%) ^d	1/368 (<1%)

PK	TVR				BOC			RAZEM
	ADVANCE	Kumada 2012	OPTIMIZE	RAZEM	SPRINT-1	SPRINT-2	RAZEM	
Wysypka (SAE)	2/363 (1%)	x	x	2/363 (1%)	x	0/368 (0%)	0/368 (0%)	2/363 (1%)
Zaburzenia psychiatryczne (SAE)	2/363 (1%)	x	x	2/363 (1%)	x	2/368 (<1%)	2/368 (<1%)	4/731 (<1%)
Złe samopoczucie (malaise) (SAE)	x	X	x	x	x	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)	1/368 (<1%)

SCC – "AE grouped AE terms representing similar medical concepts used to ensure that each patient with an event included within a predefined special search category was counted but counted only once"

a) Wg autorów zgon nie był związany z przebiegiem badania klinicznego. [206]

b) Raportowane przez autorów przyczyny zgonów: 1 samobójstwo, 1 zgon w wyniku HCV i choroby wątroby. [202]

c) Raportowane przez autorów przyczyny zgonów: 1 samobójstwo prawdopodobnie związane z przyjmowaniem IFN, 1 zgon opisany jest jako niezwiązany z przebiegiem badania klinicznego. [198]

d) Dane z publikacji głównej, w suplemencie do badania podano inną wartość (0 przypadków samobójstw). Wynik należy traktować z ostrożnością.

21.7.2. Pacjenci uprzednio leczeni PR

Tabela 91.

Szczegółowe zestawienie wybranych działań niepożądanych dla TVR + PR oraz BOC + PR (pacjenci leczeni PR)

PK	TVR			BOC	RAZEM
	ATTAIN	REALIZE	RAZEM	RESPOND-2	
AE ogółem	371/384 (97%)	260/266 (98%)	631/650 (97%)	160/162 (99%)	791/812 (97%)
SAE ogółem	33/384 (9%)	33/266 (12%)	33/650 (5%)	16/162 (10%)	82/812 (10%)
Utrata z badania ogółem	29/384 (8%)	x	29/384 (8%)	x	29/384 (8%)
Utrata z badania z powodu AE	4/384 (1%)	x	4/384 (1%)	x	4/384 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	32/384 (8%)	39/266 (15%)	71/650 (11%)	13/162 (8%)	84/812 (10%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	x	43/266 (16%)	43/266 (16%)	36/162 (22%)	79/428 (18%)
Anemia	144/384 (38%)	79/266 (30%)	223/650 (34%)	70/162 (43%)	293/812 (36%)
Astenia	x	51/266 (19%)	51/266 (19%)	30/162 (19%)	81/428 (19%)
Bezsenność	x	68/266 (26%)	68/266 (26%)	48/162 (30%)	116/428 (27%)
Biegunka	x	66/266 (25%)	66/266 (25%)	37/162 (23%)	103/428 (24%)
Ból głowy	111/384 (29%)	112/266 (42%)	223/650 (34%)	67/162 (41%)	290/812 (36%)
Bóle mięśni	x	45/266 (17%)	45/266 (17%)	45/162 (28%)	90/428 (21%)
Bóle stawów	x	36/266 (14%)	36/266 (14%)	30/162 (19%)	66/428 (15%)
Depresja	x	24/266 (9%)	24/266 (9%)	20/162 (12%)	44/428 (10%)
Drażliwość	x	36/266 (14%)	36/266 (14%)	31/162 (19%)	67/428 (16%)
Łysienie	x	38/266 (14%)	38/266 (14%)	42/162 (26%)	80/428 (19%)
Neutropenia	52/384 (14%)	38/266 (14%)	90/650(14%)	x	90/650 (14%)
Nudności	109/384 (28%)	94/266 (35%)	203/650 (31%)	71/162 (44%)	274/812 (34%)
Objawy grypopodobne	x	85/266 (32%)	85/266 (32%)	38/162 (24%)	123/428 (29%)
Podwyższona temperatura ciała / gorączka (pyrexia)	94/384 (24%)	60/266 (23%)	154/650 (24%)	44/162 (28%)	198/812 (24%)

PK	TVR			BOC	RAZEM
	ATTAIN	REALIZE	RAZEM	RESPOND-2	
Rumień	x	27/266 (10%)	27/266 (10%)	x	27/266 (10%)
Suchość skóry	x	44/266 (17%)	44/266 (17%)	34/162 (21%)	78/428 (18%)
Świąd	170/384 (44%)	138/266 (52%)	308/650 (47%)	30/162 (19%)	338/812 (42%)
Wymioty	x	37/266 (14%)	37/266 (14%)	x	37/266 (14%)
Wysypka	119/384 (31%)	99/266 (37%)	218/650 (34%)	27/162 (17%)	245/812 (30%)
Zaburzenia smaku	x	33/266 (12%)	33/266 (12%)	69/162 (43%)	102/428 (24%)
Zawroty głowy	x	19/266 (7%)	19/266 (7%)	25/162 (15%)	44/428 (10%)
Zgony	4/384 (1%) ^b	x	4/384 (1%) ^b	1/162 (1%) ^a	5/546 (1%)
Zmęczenie	146/384 (38%)	145/266 (55%)	291/650 (45%)	87/162 (54%)	378/812 (47%)
SAE					
Anemia/Niedokrwistość (SAE)	16/384 (4%)x	6/266 (2%)	22/650 (3%)	0/162 (0%)	22/812(3%)
Astenia (SAE)	x	x	x	1/162 (1%)	1/162 (1%)
Depresja (SAE)	x	x	x	3/162 (2%)	3/162 (2%)
Myśli mordercze (SAE)	x	x	x	1/162 (1%)	1/162 (1%)
Myśli samobójcze (SAE)	x	x	x	3/162 (2%)	3/162 (2%)
Podwyższona temperatura ciała/ gorączka (pyrexia) (SAE)	x	x	x	1/162 (1%)	1/162 (1%)
Samobójstwo (SAE)	x	x	x	1/162 (1%)	1/162 (1%)
Zaburzenia psychiatryczne (SAE)	x	x	x	5/162 (3%)	5/162 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (SAE)	3/384 (1%)	3/266 (1%)	6/650 (<1%)	x	6/650 (<1%)

a) Wg autorów niezwiązany z przebiegiem badania klinicznego [196]

b) Wszystkie 4 przypadki śmiertelne wystąpiły w grupie TVR. 1 zgon uznano za niezwiązany z terapią; 1 zgon mógł mieć przypuszczalnie związek z terapią TVR/SIM/PLC/RBV, a zwłaszcza z IFN; 1 zgon możliwie związany z terapią PR; 1 zgon wątpliwie związany z terapią SIM/TVR/PLC

21.8. Badania w toku

Tabela 92.
Zestawienie badań w toku dotyczących daklataswiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT01492504 (EudraCT: 2011-005287-21) [255]	Badanie obserwacyjne	Zakończona rekrutacja	Pacjenci z przewlekłym WZW C uprzednio leczeni ASV lub/i DCV;	1850	ASV lub/i DCV	Luty 2012/Grudzień 2018 (Bristol-Myers Squibb)
NCT02097966 [256]	Rozszerzony dostęp	Rozszerzony dostęp	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C, z wysokim ryzykiem dekompensacji czynności wątroby lub zgonu w przeciągu 12 miesięcy jeśli pozostaną oni nieleczeni lub dla których nie ma dostępnej opcji terapeutycznej;	Brak danych	DCV + SOF \pm RBV	Brak danych (Bristol-Myers Squibb)
NCT02098616 [257]	Badanie pilotażowe, nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1a, nieleczeni uprzednio INF (np. IFN α , PEG IFN α), RBV, lub DAA (proteazami, inhibitorami polimerazy);	60	DCV (30 mg) + ASV (200 mg) + BMS-791325 (75 mg) lub DCV (30 mg) + ASV (200 mg) + BMS-791325 (75 mg) + RCV ^{a vs b vs c}	Lipiec 2014/Kwiecień 2015 (Timothy Morgan, MD)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02161939 [258]	Brak danych	Rozszerzony dostęp	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C, z przeszczepem wątroby, których oczekiwana długość życia jest mniejsza niż 12 miesięcy, z nawrotowym i zaawansowanym włóknieniem lub włókniejącym cholestatycznym zapaleniem wątroby;	Brak danych	DCV + SOF	Brak danych (Bristol-Myers Squibb)
NCT02250001 [259]	Badanie obserwacyjne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 20 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1, uprzednio nieleczeni DCV/ASV; podejmujący tę terapię po raz pierwszy;	3000	DCV + ASV	Wrzesień 2014/Luty 2017 (Bristol-Myers Squibb)
NCT02057003 [260]	Badanie obserwacyjne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia zainfekowani równocześnie wirusem HCV oraz HIV, nieleczeni uprzednio DAA, podejmujący tę terapię po raz pierwszy;	230	DAA (DCV + TVR + BOC)	Styczeń 2012/Grudzień 2015 (Valme University Hospital)
NCT02262728 (II faza) [261]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1 lub 4, uprzednio nieleczeni, z marskością wątroby, z dekompensacją czynności wątroby;	40	SIM (150 mg) + DCV (60 mg) + SOF (400 mg) ^d	Wrzesień 2014/Czerwiec 2015 (Janssen Research & Development, LLC)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT01888900 (II faza) [262]	Badanie pilotażowe, nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1a (grupa 1), b (grupa 2), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PEG IFN, RBV);	70	Grupa 1: ASV + DCV + PEG IFN α -2a + RBV Grupa 2: ASV + DCV	Maj 2013/Kwiecień 2015 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK))
NCT01938625 (EudraCT: 2013-002726-23) (II faza) [263]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1b, po przeszczepieniu wątroby, pacjenci nieleczeni wcześniej (nie otrzymywali leczenia po transplantacyjnego w połączeniu z jakąkolwiek substancją stosowaną w leczeniu HCV);	35	SIM + DCV + RBV	Grudzień 2013/Maj 2015 (Janssen R&D Ireland)
NCT02107365 (II faza) [264]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 18 roku życia z WZW C wywołanym HCV o genotypie 4, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PEG IFN oraz RBV;	60	ASV, DCV, RBV, PegIFN-2a,	Listopad 2013/Lipiec 2015 (French National Institute for Health and Medical Research- French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS))

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02268864 (EudraCT: 2014-003413-28) (II faza) [265]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1b, uprzednio nieleczeni, z zaawansowaną chorobą wątroby (mający zaawansowane włóknienie lub wyrównaną marskość wątroby);	110	SIM (150 mg) + DCV (60 mg) ^d	Styczeń 2015/Listopad 2015 (Janssen-Cilag International NV)
NCT02309450 (II faza) [266]	badanie pilotażowe, nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 4, po niepowodzeniu terapii PEG IFN i RBV, z włóknieniem w każdym stadium;	60	DCV 3DAA FDC ^d	Grudzień 2014/Listopad 2015 (French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS))
NCT02304159 (II faza) [267]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci między 18 a 75 rokiem życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 3, z marskością wątroby;	40	DCV (60 mg) + SOF (400 mg) + RBV (1000–1200 mg) ^h	Grudzień 2014/Listopad 2016 (Tarek Hassanein)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT01455090 (II faza) [268]	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1a, 1b, 4, uprzednio nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PEG IFN/RBV);	316	<ol style="list-style-type: none"> 1. ASV (200 mg) + DCV (60 mg) + BMS-791325 (75 mg)^g 2. ASV (200 mg) + DCV (60 mg) + BMS-791325 (75 mg)^d 3. ASV (200 mg) + DCV (60 mg) + BMS-791325 (150 mg)ⁱ 4. ASV (200 mg) + DCV (60 mg) + BMS-791325 (150 mg)^d 5. Pacjenci nieleczeni uprzednio, HCV genotyp 1: <ol style="list-style-type: none"> a. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (75 mg)^d b. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (150 mg)^d 6. Pacjenci nieleczeni uprzednio, HCV genotyp 4: <ol style="list-style-type: none"> a. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (75 mg)^d b. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (150 mg)^d 7. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, HCV genotyp 1: <ol style="list-style-type: none"> a. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (75 mg)^d b. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (150 mg)^d c. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (75 mg)^g 	Listopad 2011/Marzec 2014 (Bristol-Myers Squibb)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)	
					d. ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (150 mg) ^g 8. Pacjenci nieleczeni uprzednio, HCV genotyp 1: ASV (200 mg) + DCV (30 mg) + BMS-791325 (75 mg) + RBV ^d		
NCT02124044 (II faza) [269]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1a,b, zainfekowani również wirusem HIV-1;	60	ASV (200 mg) + DCV (30 mg) ± BMS-791325 (75 mg)	Luty 2014/Styczeń 2016 (National Institutes of Health Clinical Center (CC))	
NCT01842451 (II faza) [270]	RCT, Z	Zakończona rekrutacja	Pacjenci między 18 a 60 rokiem życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1, nieleczeni uprzednio (żadnym INF, środkiem immunomodulującym lub DAA) ;	20	VX-135 w wysokiej dawce + DCV ^d	VX-135 w niskiej dawce + DCV ^d	Czerwiec 2013/Lipiec 2015 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
NCT02175966 (II faza) [271]	RCT (leczenie początkowe/inicjujące) O nRCT (terapia ratunkowa) O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1, bez marskości wątroby, uprzednio nieleczeni IFN (np. IFNα, pegIFNα);	30	DCV/ASV/BMS-791325 (30/200/75 mg) + SOF (400 mg) ^e DCV/ASV/BMS-791325 (30/200/75 mg) + RBV (200 mg) ± PegIFNα-2a (180 µg) ^d	DCV/ASV/BMS-791325 (30/200/75 mg) + SOF (400 mg) ⁱ SOF (400 mg) + RBV (200 mg) + PegIFNα-2a (180 µg) ^d	Lipiec 2014/Styczeń 2015 (Bristol-Myers Squibb)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)	
NCT02123654 (III faza) [272]	RCT, Z	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 20 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1b, pacjenci nie leczeni uprzednio, bez marskości wątroby;	286	DCV 3DAA FDC ^d + placebo bo DCV ^f /placebo o ASV ^{g,z}	DCV (60 mg)/ASV (100 mg) ^g + placebo DCV 3DAA FDC ^{d,z}	DCV 3DAA FDC ^{d,o}	Kwiecień 2014/Grudzień 2015 (Bristol-Myers Squibb)
NCT02032875 (III faza) [273]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1–6, z marskością wątroby, po przeszczepieniu wątroby, nie leczeni uprzednio lub pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu;	110	1a) DCV (60 mg) + S OF (400 mg) + R BV ^{d,k} 1b) DCV (60 mg) + S OF (400 mg) + R BV ^{d,i}	DCV (60 mg) + S OF (400 mg) + R BV ^{3,m}	DCV (60 mg) + S OF (400 mg) + R BV ^{9,n}	Marzec 2014/Listopad 2014 (Bristol-Myers Squibb)
NCT02319031 (III faza) [274]	RCT, O	Przez etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 3, z zaawansowanym wyrównanym włóknieniem/marskością wątroby (F3/F4) nieleczeni uprzednio oraz poddani wcześniejszemu leczeniu;	50	DCV (60 mg) + SOF (400 mg) + RBV (1000–1200 mg) ^d	DCV (60 mg) + SOF (400 mg) + RBV (1000–1200 mg) ^e		Luty 2015/Styczeń 2016 (Bristol-Myers Squibb)
NCT01995266 (III faza) [275]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1b, którzy nie tolerują lub nie kwalifikują się do leczenia INF α \pm RBV;	159	ASV (100 mg) + DCV (60 mg) ^f			Luty 2014/Lipiec 2015 (Bristol-Myers Squibb)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT01866930 (EudraCT: 2012-003280-22) (III faza) [276]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 2,3 (grupa A) i 1,4 (grupa B), uprzednio nieleczeni, zainfekowani również wirusem HIV-1;	300	Grupa A: PEG INF λ -1a (180 μ g) ^f + RBV (800 mg) ^f + DCV (30/60/90 mg) ^d Grupa B: PEG INF λ -1a (180 μ g) ^{f,h} + RBV (800 mg) ^{f,h} + DCV (30/ 60/90 mg) ^d	Lipiec 2013/Grudzień 2015 (Bristol-Myers Squibb)
NCT01741545 (EudraCT: 2012-003463-22) (III faza) [277]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 2, 3 (grupa A) i 1b, 4 (grupa B), z towarzyszącą ciężką hemofilią;	50	Grupa A: PEG INF λ (180 μ g) + RBV (200 mg) + DCV (60 mg) ^d Grupa B: PEG INF λ (180 μ g) + RBV (200 mg) ^f + DCV (60 mg) ^d	Marzec 2013/Styczeń 2015 (Bristol-Myers Squibb)
NCT02282709 (EudraCT: 2013-002991-42) (III faza) [278]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci między 18 a 70 rokiem życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1b, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia pegIFN lub IFN + RBV;	12	DCV (60 mg) + ASV (100 mg)	Luty 2014/Lipiec 2015 (Foundation for Liver Research)
NCT02170727 (III faza) [279]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, nieleczeni uprzednio INF (np. IFN α , pegIFN α), RBV lub HCV DAA (np. proteazy, inhibitory polimerazy), ale też poddani wcześniejszemu leczeniu IFN α \pm RBV;	160	DCV 3DAA FDC ^d	Lipiec 2014/Marzec 2015 (Bristol-Myers Squibb)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02292966 (IV faza) [280]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci między 18 a 65 rokiem życia z przewlekłym WZW C wywołanym przez HCV o genotypie 1 (mieszany podtyp, nieokreślony podtyp lub inne warianty genotypu 1), uprzednio nieleczeni, bez zaawansowanej marskości wątroby;	35	DCV 3DAA FDC ^d	Marzec 2015/Luty 2016 (Kirby Institute)

O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepienie; DCV – daklataswir (=BMS-790052); ASV – asunaprewir (=BMS-650032); DCV 3DAA FDC– daclataswir (30 mg) + asunaprewir (200 mg) + BMS-791325 (=beclabuwir) (75 mg); SOF – sofosbuwir; RBV – rybawiryna (=ribasphere); SIM – symeprewir; DAA – (ang. *Direct acting antivirals*) leki działające bezpośrednio na wirusa; TVR – telaprewir; BOC – boceprewir;

a) Przez 8 tygodni.

b) Przez 6,8,12 tygodni.

c) Przez 4 tygodnie.

d) Przez 12 tygodni.

e) Przez 16 tygodni.

f) Przez 24 tygodnie.

g) Pacjenci z HCV genotyp 1b, nieleczeni uprzednio.

h) Przez 48 tygodni.

i) Przez 6 tygodni.

k) Pacjenci z marskością wątroby.

l) Przedłużenie leczenia, pacjenci z marskością wątroby \geq 3 miesięcy po przeszczepieniu wątroby.

m) Pacjenci po przeszczepieniu wątroby.

n) Ponowne leczenie po nawrocie choroby.

21.9. Badania wykluczone

Tabela 93.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (DCV)

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Jensen 2014	Metodyka	Analiza zbiorcza pacjentów z badań dotyczących DCV + ASV.	[281]
2.	Jimenez Galan 2014	Metodyka	Przegląd systematyczny w języku hiszpańskim dotyczący nowych terapii WZW C.	[282]
3.	NIHR 2013	Metodyka	Ocena technologii medycznej DCV + ASV	[283]
4.	NIHR 2014	Metodyka	Ocena technologii medycznej DCV + SOF	[284]
5.	Poole 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DCV i ASV	[148]
6.	Reddy 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące długoterminowego okresu obserwacji pacjentów leczonych DCV w badaniach fazy II i III	[285]
7.	Rose 2014	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa SOF w leczeniu WZW C.	[286]
8.	Welzel 2014	Populacja	Badanie nRCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DCV + SOF ± RBV w populacji pacjentów z HCV o genotypie 1, 2 lub 3 (brak oddzielnych wyników dla poszczególnych genotypów).	[287]
9.	Everson 2014a	Interwencja	Badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DCV + ASV + BMS-791325.	[288]
10.	Everson 2014b	Interwencja	Badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DCV + ASV + BMS-791325.	[289]
11.	Everson 2014c	Interwencja	Badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DCV + ASV + BMS-791325.	[290]
12.	Suzuki 2011	Interwencja	Badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DCV (10 mg lub 60 mg) + PR i PR.	[291]
13.	Zeuzem 2014b	Interwencja	DCV stosowane w niezarejestrowanej dawce 30 mg	[292]
14.	Eley 2014	Punkty końcowe	Badanie farmakokinetyki DCV i ASV	[293]
15.	McPhee 2013b	Punkty końcowe	Analiza genetyczna pacjentów opornych na leczenie DCV + ASV w badaniu Kumada 2014.	[294]
16.	Pelicelli 2014	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[295]
17.	Bzowej 2014	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[296]
18.	Conti 2014	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[297]
19.	Leroy 2014	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[298]

NIHR - National Institute for Health Research; PR – PEG INFα 2a/2b + RBV

Tabela 94.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TVR, BOC)

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Aggarwal 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące produktywności w pracy pacjentów włączonych do badań ADVANCE i ILLUMINATE	[299]
2.	Berden 2014	Metodyka	Holenderskie wytyczne postępowania terapeutycznego w WZW C	[75]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
3.	Bonnet 2014	Metodyka	Badanie nRCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TVR i BOC u pacjentów z ciężkim włóknieniem wątroby	[300]
4.	Charlton 2011	Metodyka	Komentarz do badań SPRINT-2 i RESPOND-2	[301]
5.	Cooper 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR i BOC w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa).	[302]
6.	Cooper 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący porównania skuteczności leków z grupy DAA	[303]
7.	Coppolla 2014	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR i BOC w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa)	[304]
8.	Druyts 2014	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący porównania skuteczności leków z grupy DAA.	[305]
9.	Góralczyk 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR stosowanego przez różne okresy czasu w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa).	[306]
10.	Gu 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa)	[307]
11.	Kong 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa).	[308]
12.	Kwo 2010b	Metodyka	Errata do badania SPRINT-1.	[309]
13.	Sherman 2011	Metodyka	Randomizacji podlegali tylko pacjenci z eRVR	[310]
14.	Yang 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa TVR w leczeniu pWZW C (genotyp 1 wirusa)	[311]
15.	Zeuzem 2014a	Metodyka	Analiza post-hoc do badania REALIZE	[312]
16.	EASL 2012	Populacja	Pacjenci zakażeni wirusem HIV	[313]
17.	Pearlman 2013	Populacja	Pacjenci z LVL (<i>ang. low viral load</i>)	[314]
18.	Sulkowski 2013e	Populacja	Pacjenci zakażeni wirusem HIV	[315]
19.	Sulkowski 2013f	Populacja	Pacjenci zakażeni wirusem HIV	[316]
20.	Younossi 2013	Populacja	Analiza odpowiedzi na leczenie w zależności od oporności na insulinę (badanie REALIZE).	[317]
21.	Flamm 2013	Interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BOC + PR (4 tyg. fazy lead-in + 44 tyg. terapii trójlekowej) z terapią standardową (PR) u pacjentów z nawrotem HCV lub z częściową odpowiedzią (autorzy badania definiują tę populację jako nieodpowiadającą na leczenie, jednak z podanej definicji wynika, że byli to pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie na leczenie podczas poprzedniej terapii – spadek HCV RNA ≥ 2 log ₁₀ do 12 tyg. ale HCV RNA nadal wykrywalne na dalszych etapach leczenia). Schemat leczenia BOC był niezgodny ze schematem zawartym w programie lekowym wydanym przez MZ, który przewiduje 32 tyg. leczenia terapią trójlekową w tej populacji, poprzedzone 4 tyg. fazą lead-in i uzupełnione 12 tyg. terapią dwulekową.	[318]
22.	Forestier 2007	Interwencja	Badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TVR stosowanego w monoterapii, PR i TVR + PR. Brak RBV w zastosowanych schematach	[319]
23.	McHutchison 2010	Interwencja	Badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TVR + PR (różne czasy trwania terapii) w porównaniu z PR u pacjentów uprzednio leczonych. Niezgodność schematów zastosowanych w badaniu ze schematami zawartymi w programie lekowym wydanym przez MZ (program lekowy zakłada stosowanie terapii trójlekowej przez 12 tyg., a potem terapii dwulekowej przez 36 tyg., natomiast w badaniu zostały zastosowane schematy	[320]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
			zakładające stosowanie TVR + PR przez 12 tyg. a następnie terapii dwulekowej przez 12 tyg., oraz schematy zakładające stosowanie TVR przez 24 tyg.).	
24.	Suzuki 2009	Interwencja	Badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TVR + PR z terapią standardową PR stosowaną przez 12 tyg. (co jest niezgodne ze schematem zamieszczonym w programie lekowym wydanym przez MZ, wg. którego po 12 tyg. okresie leczenia terapią trójlekową powinna nastąpić dalsza terapia PR)	[321]
25.	Suzuki 2013b	Interwencja	Badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TVR + PR z terapią standardową PR stosowaną przez 12 tyg. (co jest niezgodne ze schematem zamieszczonym w programie lekowym wydanym przez MZ, wg. którego po 12 tyg. okresie leczenia terapią trójlekową powinna nastąpić dalsza terapia PR)	[322]
26.	Manns 2014e	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją (grazoprewir)	[323]
27.	Atsukawa 2014	Punkty końcowe	Badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fluwastatyny w skojarzeniu z TVR i PR w porównaniu z grupą kontrolną TVR + PR. Do badania włączani byli pacjenci niezależnie od historii wcześniejszego leczenia a zastosowany schemat leczenia TVR jest w zgodzie z programem lekowym wydanym przez MZ jedynie dla pacjentów nieleczonych i po nawrocie choroby. Brak oddzielnych wyników dla populacji z różną historią leczenia	[324]
28.	Buggish 2014	Punkty końcowe	Badanie nieinterwencyjne określające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SOF w skojarzeniu z różnymi lekami (w tym DCV). Brak osobnych wyników dla DCV + SOF.	[325]
29.	Gordon 2013	Punkty końcowe	Analiza SVR w zależności od stopnia przestrzegania zasad leczenia w badaniach RESPOND-2 i SPRINT-2	[326]
30.	Hezode 2009	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[327]
31.	Marcellin 2011	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[328]
32.	McHutchison 2009	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[329]
33.	Oze 2014	Punkty końcowe	Brak danych dla punktów końcowych w populacji GT1b	[330]

EASL – Europejskie Stowarzyszenie badań nad wątrobą (*ang. European Association for the Study of the Liver*) nRCT – badanie nierandomizowane;; MZ – Ministerstwo Zdrowia; PR – PEG INFα 2a/2b + RBV

Tabela 95.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (PR)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
15.	Aljumah 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[331]
16.	Bota 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[332]
17.	Chen 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[333]
18.	Chen 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[334]
19.	Chou 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[335]
20.	Chou 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[336]
21.	Cooper 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[303]
22.	Coppola 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[337]
23.	Cure 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[338]
24.	Dang 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[339]
25.	Druyts 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[305]

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
26.	Druyts 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[340]
27.	Flori 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[341]
28.	Góralczyk 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[342]
29.	Gu 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[307]
30.	Hauser 2014a	Metodyka	Opracowanie wtórne	[151]
31.	Hauser 2014b	Metodyka	Opracowanie wtórne	[343]
32.	Heo 2013	Metodyka	Brak randomizacji	[344]
33.	Katz 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[345]
34.	Koff 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[346]
35.	Lanini 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[347]
36.	Liu 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[348]
37.	Manns 2014f	Metodyka	Opracowanie wtórne	[349]
38.	McPhee 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[350]
39.	Park 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[351]
40.	Pearlman 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[314]
41.	Poordad 2012	Metodyka	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[199]
42.	Qin 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[352]
43.	Rangnekar 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[353]
44.	Romero-Gomez 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[354]
45.	Scott 2014a	Metodyka	Opracowanie wtórne	[355]
46.	Scott 2014b	Metodyka	Opracowanie wtórne	[356]
47.	Sitole 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[154]
48.	Sun 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	[357]
49.	Thorlund 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[358]
50.	Wang 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[359]
51.	Yee 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[360]
52.	Yang 2013a	Metodyka	Opracowanie wtórne	[361]
53.	Yang 2013b	Metodyka	Opracowanie wtórne	[362]
54.	Benhamou 2013	Populacja	Pacjenci z HCV G4	[363]
55.	Ciancio 2012	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[364]
56.	Colombatto 2014	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[365]
57.	De Meyer 2014	Populacja	Pacjenci z HCV G4	[366]
58.	Fernandez-Rodriguez 2014	Populacja	Pacjenci z HCV G3	[367]
59.	Forns 2014a	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[368]
60.	Foster 2011	Populacja	Pacjenci z HCV G2 i G3	[369]
61.	Gad 2008	Populacja	Pacjenci z HCV G4	[370]

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
62.	Kagawa 2013	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni i nieleczeni	[371]
63.	Kamal 2011	Populacja	Pacjenci z HCV G4	[372]
64.	Lawitz 2013a	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[373]
65.	Mach 2011	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[374]
66.	Nishiguchi 2014a	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[375]
67.	Rodriguez-Torres 2014b	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[376]
68.	Shiffman 2014	Populacja	Pacjenci z HCV G2 i G3	[377]
69.	Shehab 2014	Populacja	Pacjenci z HCV G4	[378]
70.	Shoeb 2014	Populacja	Pacjenci z HCV G3	[379]
71.	Su 2014	Populacja	Pacjenci, którzy uzyskali cEVR	[380]
72.	Tsubota 2012	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[381]
73.	Yokoyama 2014	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni oraz nieleczeni	[382]
74.	Zeuzem 2014c	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[383]
75.	Zeuzem 2014d	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni	[384]
76.	Bronowicki 2013	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[385]
77.	De Meyer 2012	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[209]
78.	Di Bisceglie 2014a	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[386]
79.	Everson 2015	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[387]
80.	Fabris 2013	Interwencja	Niezgodne porównanie	[388]
81.	Feld 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[389]
82.	Ferenci 2015	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[390]
83.	Forestier 2011	Interwencja	Niezgodny czas trwania terapii	[319]
84.	Gardner 2014	Interwencja	Niezgodny czas trwania terapii	[391]
85.	Hotho 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[392]
86.	Jacobson 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja	[142]
87.	Kawakami 2014b	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[393]
88.	Koretz 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja	[152]
89.	Larrey 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja, czas terapii 4 tygodnie.	[394]
90.	Lee 2014	Interwencja	Terapia podtrzymująca	[395]
91.	Lindh 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja	[396]
92.	Manns 2012b	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[397]
93.	Manns 2011a	Interwencja	Niezgodna interwencja	[398]
94.	Marcellin 2013a	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[399]
95.	Marcellin 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[328]
96.	Nishiguchi 2014b	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[400]
97.	Pianko 2012	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[401]

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
98.	Rotman 2014	Interwencja	Niezgodne porównanie	[402]
99.	Saibara 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[403]
100.	Scherzer 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[404]
101.	Sherman 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[310]
102.	Sułkowski 2013d	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[200]
103.	Sułkowski 2013g	Interwencja	Porównanie z niezarejestrowaną interwencją	[405]
104.	Wagner 2011	Interwencja	Niezgodny czas trwania terapii	[406]
105.	Wyles 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[407]
106.	Abbasinazari 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[408]
107.	Anderson 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[409]
108.	Ascione 2010	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[410]
109.	Berak 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[411]
110.	Bruijne 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	[412]
111.	Bruno 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[413]
112.	Cooper 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[414]
113.	Di Bisceglie 2014b	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[415]
114.	Dogan 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[416]
115.	Dore 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[417]
116.	Feng 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[418]
117.	Flamm 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[318]
118.	Francioso 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[419]
119.	Fried 2002	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[420]
120.	Hezode 2009	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[327]
121.	Lawitz 2013b	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[421]
122.	Lawitz 2013c	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[422]
123.	Malaguarnera 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[423]
124.	Manns 2012a	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[201]
125.	Manns 2011b	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[424]
126.	Manns 2001	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[425]
127.	Marcellin 2013b	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[426]
128.	McHutchison 2010	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[320]
129.	McHutchison 2009a	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[329]
130.	McHutchison 2009b	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[427]
131.	Mihm 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[428]
132.	Miyase 2012	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[429]
133.	Muir 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[430]
134.	Nelson 2012	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[431]

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
135.	Pockros 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[432]
136.	Pol 2012	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[433]
137.	Prati 2012	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[434]
138.	Rahman 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[435]
139.	Rodriguez-Torres 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[436]
140.	Rumi 2010	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[437]
141.	Scotto 2008	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[438]
142.	Sjogren 2007	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[439]
143.	Sood 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[440]
144.	Stepanova 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[441]
145.	Terrault 2011	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[442]
146.	Tong 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	[443]
147.	Umemura 2014	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[444]
148.	Wedemayer 2013	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[445]
149.	Yenice 2006	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[446]
150.	Zeuzem 2011	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT1b	[208]
151.	Guyader 2014	Inne	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[447]
152.	Moghaddam 2011	Inne	Publikacja dodatkowa	[448]
153.	Scott 2014c	Inne	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[449]
154.	Tatum 2012	Inne	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[450]
155.	Zhang 2014	Inne	Język publikacji	[451]