

**Rybawiryna (Copegus®) w
skojarzeniu z peginterferonem α -2a
(Pegasys®) i rybawiryna w
skojarzeniu z peginterferonem α -2b
w terapii przewlekłego WZW C**

Analiza problemu decyzyjnego

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
grudzień 2010

Streszczenie

Analiza problemu

[Redacted text block]

Cel pracy

[Redacted text block]

Metody

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Spis treści

Streszczenie	5
Spis treści	8
Skróty i akronimy	13
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	15
1.1 Populacja	15
1.2 Epidemiologia.....	15
1.3 Etiologia	16
1.4 Obraz kliniczny	16
1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	17
1.5.1 Zalecenia <i>American Association for The Study of Liver Diseases</i>	19
1.6 Leczenie	21
1.6.1 Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010	21
1.6.2 Zalecenia <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	23
1.6.3 Zalecenia <i>American Association for The Study of Liver Diseases</i>	23
1.6.4 Obecny standard postępowania w Polsce.....	26
1.7 Interwencja	32
1.8 Komparator	39
1.9 Oceniane punkty końcowe	46
2 Cel pracy	47
3 Metodyka.....	48
3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych.....	48
3.1.1 Strategia.....	48
3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania.....	50
3.1.3 Strategia ekstrakcji danych.....	51
3.1.4 Ocena jakości badań klinicznych	51
3.2 Strategia analizy badań.....	51
3.2.1 Skuteczność leczenia	51
3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia.....	52
4 Wyniki	53

4.1	Liczba dostępnych badań.....	53
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	55
5	Opracowania wtórne.....	58
5.1	Awad2010.....	58
5.2	Alavian2010.....	59
6	Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań	61
6.1	IDEAL.....	61
6.2	MIST	62
6.3	Ascione2010	63
6.4	Di Bisceglie2007.....	63
6.5	Neri2006.....	64
6.6	Yenice2006.....	65
6.7	Bruno2004.....	65
6.8	Sporea2006	66
6.9	Scotto2008.....	66
7	Analiza wyników badań pierwotnych.....	68
7.1	Skuteczność leczenia	68
7.1.1	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C.....	68
7.1.1.1	Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR.....	68
	
	
7.1.1.2	Odpowiedź na leczenie, ETR.....	71
	
	
7.1.1.3	Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR.....	73
	
	
7.1.1.4	Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR w zależności od genotypu HCV	76
	
	
	



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.1.1.5 Obniżenie miana wirusa..... 80

7.1.2 Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych..... 81

7.1.2.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR..... 81

[Redacted]

[Redacted]

7.1.2.2 Odpowiedź na leczenie, ETR..... 83

[Redacted]

[Redacted]

7.1.2.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR..... 85

[Redacted]

[Redacted]

7.1.2.4 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR w zależności od genotypu HCV 87

7.1.2.4.1 Genotyp 1, 4 HCV 87

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.1.3 Subpopulacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem..... 92

7.1.3.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR..... 92

7.1.3.2 Odpowiedź na leczenie, ETR..... 93

7.1.3.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR..... 93

7.2 Bezpieczeństwo leczenia..... 95

7.2.1 Działania niepożądane zaobserwowane podczas 12-tygodniowej terapii 95

7.2.1.1 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania..... 95

7.2.1.2 Neutropenia..... 95

7.2.1.3 Trombocytopenia..... 96

7.2.1.4 Inne 96


7.2.2 Działania niepożądane zaobserwowane podczas 24-48 tygodniowej terapii 98

7.2.2.1	Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii	98
7.2.2.2	Zgon.....	99
7.2.2.3	Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	100
7.2.2.4	Ciężkie działania niepożądane.....	101
7.2.2.5	Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki peginterferonu... ..	101
7.2.2.6	Objawy grypopodobne	102
7.2.2.7	Gorączka	103
7.2.2.8	Ból głowy	104
7.2.2.9	Ból mięśni	105
7.2.2.10	Ból stawów	106
7.2.2.11	Męczliwość	107
7.2.2.12	Skórne działania niepożądane.....	107
7.2.2.13	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	109
7.2.2.14	Bezsenna	111
7.2.2.15	Utrata łaknienia	111
7.2.2.16	Zaburzenia psychiatryczne	112
7.2.2.17	Depresja.....	113
7.2.2.18	Drażliwość.....	114
7.2.2.19	Anemia.....	115
7.2.2.20	Stosowanie erytropoetyny lub G-CSF.....	116
7.2.2.21	Zaburzenia czynności tarczycy.....	117
7.2.2.22	Trombocytopenia.....	118
7.2.2.23	Neutropenia.....	119
7.2.2.24	Inne	120
8	Dyskusja i ograniczenia.....	123
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	123
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	128
8.3	Wyniki innych analiz	128
8.4	Siła dowodów	129
8.5	Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych.....	129
9	Podsumowanie i wnioski.....	130

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	133
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	135
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	139
Aneks 4. Ocena jakości badań	142
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	151
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	154
Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań	157
Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności peginterferonu α-2a w terapii przewlekłego WZW C (GRADE).	159
Aneks 9. Skala JADAD.....	161
Spis tabel.....	162
Spis rycin	164
Piśmiennictwo	166

Skróty i akronimy

AASL	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	A-fetoproteina
Anti-LKM	Anti-liver kidney microsome
CI	Przedział ufności
CMV	Cytomegalovirus
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBV	Epstein-Barr virus
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETR	End of Treatment Response
EVR	Early Virologic Response
FDA	Food and Drug Administration
GCS-F	Granulocyte colony stimulating factor
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes simplex virus
HVL	High virus level
IFN	Interferon
ITT	Intention-to treat
LVL	Low virus level
MR	Rezonans magnetyczny
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNH	Number-needed-to-harm
NNT	Number-needed-to-treat



PZW C	Przewlekłe zapalenie wątroby typu C
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RR	Ryzyko względne
RVR	Rapid Virologic Response
SVR	Sustained Virologic Response
TK	Tomografia komputerowa
USG	Badanie ultrasonograficzne
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZWC) jest to utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy infekcja HCV. Osoby, u których nie występują objawy ostrego zapalenia wątroby typu C, i u których wirus nie jest wykrywalny w osoczu stanowią około 80% wszystkich zakażonych HCV. Bezobjawowo przebiegające zakażenie powoduje, że osoby zainfekowane HCV nie są poddawane terapii, co prowadzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby typu C, marskości i w niektórych przypadkach do rozwoju pierwotnego nowotworu wątroby (rak wątrobowokomórkowy; HCC, *hepatocellular carcinoma*).¹

1.2 Epidemiologia

Szacuje się, że w Polsce zakażonych jest około 750 tys. osób, czyli ok. 2% populacji.^{2,3} Według opinii lekarzy większość osób zakażonych nie zostało zdiagnozowanych. Brak wiedzy na temat nosicielstwa HCV i brak leczenia sprawia, że nosiciele stają się potencjalnym źródłem zakażenia osób zdrowych. W Polsce dominują zakażenia HCV o genotypie 1.⁴

Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny „w Polsce w 2008 r. jako przypadki potwierdzone wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) rejestrowane były zachorowania objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone laboratoryjnie.⁵ Rejestrowano również nowo wykryte zakażenia HCV z uwzględnieniem podziału na przypadki potwierdzone i prawdopodobne. W 2008 r. zarejestrowano w Polsce 2 353 zachorowania na WZW typu C, w tym 38 wywołanych przez zakażenia mieszane HCV i HBV. Zapadalność w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców wynosiła 6,17 i w porównaniu z 2007 r. była niższa o 14,5%. Z powodu WZW typu C zmarło w 2008 r. 155 osób, w tym 5 z powodu ostrej postaci choroby. Zapadalność w miastach jest wyższa niż na terenach wiejskich (odpowiednio 7,7 i 3,8) oraz wyższa wśród mężczyzn (7,1) niż w populacji kobiet (5,31). Liczba nowo wykrytych zakażeń HCV wynosiła 5 305 (częstość wykrywania na 100 000 mieszkańców 13,9), (istotny 48% spadek w stosunku do 2007 r.).”⁵

Według danych WHO od 130 do 170 mln osób na świecie jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Szacuje się, że rocznie HCV zakaża się od 3 do 4 mln osób. Spośród osób przewlekłe zakażonych HCV u 10-20% rozwija się marskość wątroby

a u około 5% rozwija się nowotwór wątrobowokomórkowy. Od 20% do 40% wszystkich przewlekłych uszkodzeń wątroby spowodowane jest HCV.^{6,7}

1.3 Etiologia

HCV jest niewielkim RNA wirusem należącym do rodziny *Flaviviridae*. Znanych jest 6 typów genetycznych HCV.¹ Niektóre genotypy dzielą się na podtypy genetyczne (np. genotyp 1 podtyp 1a i 1b).⁸

Drogi zakażenia HCV:

- Operacje chirurgiczne, zabiegi i procedury medyczne podczas pobytu w szpitalu.
- Transfuzja krwi, preparatów krwiopochodnych, dializa.
- Osoby uzależnione od narkotyków lub leków niedozwolonych, poprzez stosowanie wstrzyknięć dożylnych.
- Zakażenia okołoporodowe.

Do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HCV w Polsce należą pacjenci hemodializowani, szacuje się, że zakażonych jest 30-60%. Najwięcej zakażonych jest wśród osób, które są uzależnione od przyjmowanych dożylnie środków odurzających, ok. 60%; odsetek ten wzrasta do 90% przy jednoczesnym zakażeniu HIV.³ W 80% przypadków do zakażenia HCV dochodzi w szpitalach – częstość zakażenia HCV pacjentów hemodializowanych w 2006 roku w Polsce wynosiła 12,2% i była wyższa od częstości zakażenia HBV, która wynosiła 4,4%.⁹

1.4 Obraz kliniczny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C może przebiegać z różnym nasileniem w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby (lekkie, umiarkowane albo ciężkie).

Postać lekka infekcji HCV charakteryzuje się brakiem stanu zapalnego lub ograniczeniem zapalenia do przestrzeni wrotnych. W postaci lekkiej nie występuje włóknienie tkanki.

Postać umiarkowana infekcji HCV charakteryzuje się stanem zapalnym tkanki wątrobowej i/lub uszkodzeniem hepatocytów w wyniku postępującego włóknienia tkanki w przestrzeniach wrotnych i poza nimi. W postaci umiarkowanej nie dochodzi do powstawania grudek i guzków.

Postać ciężka infekcji HCV charakteryzuje się występowaniem włóknienia przęsłowego lub marskości wątroby (potwierdzonej histologicznie bądź w inny sposób), bez względu na obecność lub brak klinicznych symptomów zaburzenia funkcji wątrobowych.¹⁰

Szacuje się, że u około 30% osób zainfekowanych w czasie od 20 do 30 lat od zakażenia rozwija się marskość wątroby. W większości przypadków występuje marskość

wyrównana, marskość niewyrównana rozwija się u około 10% chorych. U około 2-5% pacjentów marskość wątroby prowadzi do istotnych powikłań, takich jak rak wątrobowokomórkowy (HCC). Część pacjentów w końcowym stadium choroby lub z rakiem wątrobowokomórkowym wymaga transplantacji.¹¹ Okres latencji między ekspozycją na działanie wirusa i ujawnieniem HCC waha się od 30 do 50 lat.¹²

Czynniki, które mogą wpłynąć na zwiększenie tempa progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C:¹³

- zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, glikogenozy, choroba Wilsona, hemochromatoza);
- stosowanie leków hepatotoksycznych;
- nadużywanie alkoholu;
- obecność chorób współistniejących, takich jak choroby układu krążenia, choroby nerek, choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), choroby dróg żółciowych (zapalenia, resekcja pęcherzyka żółciowego);
- współistniejące przewlekłe zakażenia bakteryjne (układu moczowego, zatok obocznych nosa, przydatków, oskrzeli, przewodu pokarmowego), wirusowe (HSV, CMV, EBV, HIV) czy współistniejące zakażenia grzybicze, które wpływają na ogólny stan układu odpornościowego.


Czynniki prognostyczne rozwoju marskości i raka wątroby:

- Wiek, w którym doszło do zakażenia (włóknienie wątroby postępuje wolniej wśród osób zakażonych pomiędzy 20. a 30. rokiem życia w porównaniu z progresją włóknienia wśród osób zakażonych po 50. roku życia) i wiek wykonania pierwszej biopsji.
- Płeć (włóknienie postępuje szybciej u mężczyzn niż u kobiet).
- Nadużywanie alkoholu.^{14,15}

1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Grupy osób, które powinny zostać przebadane w kierunku zakażenia HCV¹⁶:

- Osoby, które przyjmowały niedozwolone substancje w postaci iniekcji, bez względu na liczbę dawek i czas, jaki minął od ostatniego zastrzyku.
- Osoby z chorobami, w przebiegu których zakażenie HCV jest wysoce prawdopodobne:
 - osoby zakażone HIV,
 - osoby z hemofilią, które otrzymały koncentraty czynników krzepnięcia krwi przed 1987 r.,

- 
-
- osoby, które przynajmniej raz były hemodializowane,
 - osoby z niewyjaśnionym nieprawidłowym poziomem aminotransferaz.
 - Osoby, które przeszły transfuzję krwi lub transplantację narządu przed lipcem 1992 r., w tym:
 - osoby, które otrzymały krew od dawcy, u którego w późniejszym okresie stwierdzono infekcję HCV,
 - osoby, które przeszły transfuzję krwi lub preparatów krwi,
 - osoby po przeszczepie narządów.
 - Dzieci matek zakażonych HCV.
 - Pracownicy służby zdrowia, którzy skaleczyli się igłą lub których błony śluzowe miały kontakt z krwią osób zakażonych HCV.
 - Osoby, których partnerzy są zakażeni HCV.

Swoista diagnostyka wirusowego zapalenia wątroby typu C obejmuje testy, które pozwalają na wykrycie cząstek wirusa i swoistych przeciwciał. Markerami zakażenia HCV, które wskazują na kontakt z wirusem i mogą być odmienne w różnych stadiach zakażenia są przeciwciała anti-HCV. Markerami replikacji są cząsteczki RNA HCV.¹³

Stwierdzenie obecności RNA wirusa w surowicy techniką PCR potwierdza aktywne zakażenie. Dodatkowo, przeprowadza się genotypowanie i serotypowanie wirusa oraz oznaczanie jego miana. Ustalenie genotypu wirusa ma znaczenie podczas ustalania schematu i czasu trwania terapii.

Przeciwciała anti-HCV pojawiają się w surowicy chorego najczęściej w 3. miesiącu od zakażenia, po tzw. „okienku serologicznym”. U niektórych pacjentów mogą pojawić się w czasie od 2 do 8 tygodni od wystąpienia objawów ostrego zapalenia. W celu stwierdzenia obecności przeciwciał anti-HCV w surowicy stosuje się wysoce swoiste testy immunoenzymatyczne (EIA) III generacji. Testy te charakteryzują się wysoką czułością, ale ich wynik może być fałszywie ujemny u chorych z obniżoną odpornością i z niskim poziomem przeciwciał w surowicy. Inną metodą jest immunoblotting (Western blot) stosowany jako test potwierdzenia u pacjentów z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-HCV, u których nie stwierdzono obecności RNA wirusa. Dodatni wynik obu testów świadczy o przebytym zakażeniu, ale nie jest ono aktywne. Ujemny wynik Western blot oznacza, że EIA najprawdopodobniej był fałszywie dodatni.

W badaniach biochemicznych stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (około 5-krotnie). Najczęściej aktywność aminotransferazy alaninowej jest wyższa niż aminotransferazy asparaginowej. Przy przewlekłym zakażeniu HCV podwyższenie stężenia aminotransferaz utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy.

Diagnostyka różnicowa ma na celu odróżnienie zapalenia wątroby typu C od: WZW B, WZW D, zapalenia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia alkoholowego, polekowego uszkodzenia wątroby, choroby Wilsona lub stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.^{17,18}

1.5.1 Zalecenia *American Association for The Study of Liver Diseases*¹⁹

Klasy zaleceń

Klasy zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej procedury diagnostycznej/ formy terapii.
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.
Klasa IIb	Dowody nie potwierdzają w sposób wystarczający przydatności/skuteczności metody.
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Poziomy wiarygodności

Poziomy wiarygodności	Definicja
Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją chorych lub z metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją chorych lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

1. Testy w kierunku anty-HCV przeprowadza się u pacjentów z podejrzeniem ostrego lub przewlekłego zakażenia HCV (klasa I, poziom B).
2. Testy w kierunku HCV RNA przeprowadza się u:
 - pacjentów z pozytywnym wynikiem anty-HCV (klasa I, poziom B),
 - pacjentów, u których zaleca się leczenie przeciwwirusowe na podstawie wyników czułych testów ilościowych (klasa I, poziom A),
 - pacjentów z chorobą wątroby o nieznannej etiologii, z negatywnym wynikiem testów anty-HCV, z obniżoną odpowiedzią immunologiczną, lub u których podejrzewa się ostrą infekcję HCV (klasa I, poziom B).

-
3. Genotypowanie HCV przeprowadza się u wszystkich pacjentów zakażonych HCV przed rozpoczęciem leczenia interferonem w celu ustalenia dawki i długości trwania terapii oraz oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (klasa I, poziom A).
4. Biopsję wątroby u pacjentów z przewlekłym HCV przeprowadza się, jeśli lekarz i pacjent chcą wiedzieć, czy występuje włóknienie wątroby, w celu ustalenia, jakie są rokowania i/lub w celu podjęcia decyzji o dalszym leczeniu (klasa IIa, poziom B).
5. Obecnie dostępne testy nieinwazyjne mogą być przydatne w celu potwierdzenia lub wykluczenia występowania zaawansowanego włóknienia u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, ale nie powinny zastąpić biopsji (klasa IIb, poziom C).

Przeprowadzenie testów w kierunku anty-HCV i HCV RNA nie pozwala stwierdzić, czy zakażenie ma charakter ostry czy przewlekły. W celu odróżnienia ostrego zapalenia wątroby typu C od przewlekłego zapalenia wątroby typu C przeprowadza się dodatkowo ocenę kliniczną: czy występują objawy żółtaczki, czy występowało i jak długo utrzymywało się podwyższone stężenie ALT.

W ostrej postaci zakażenia, HCV RNA jest zwykle obecny w osoczu zanim pojawią się przeciwciała anty-HCV; HCV RNA może pojawić się po 2 tygodniach od ekspozycji na wirus (podczas gdy przeciwciała anty-HCV nie są zwykle wykrywane w czasie 8-12 tygodni). U pacjentów z obniżoną odpowiedzią immunologiczną taki wynik może być uzyskany przy przewlekłym zakażeniu HCV, może również być fałszywie dodatni. Zaleca się ponowne wykonanie testów w kierunku anty-HCV i HCV RNA po 4-6 miesiącach, w celu postawienia odpowiedniej diagnozy.

Jednoczesna obecność przeciwciał anty-HCV i HCV RNA u osób, u których niedawno stwierdzono podwyższenie stężenia ALT, może oznaczać:

- zakażenie ostre, jeśli dana osoba była niedawno narażona na kontakt z HCV,
- zaostrzenie przewlekłego zakażenia HCV,
- ostre zapalenie wątroby o innej etiologii niż HCV u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV.

Wyniki testów, które wykazały obecność przeciwciał anty-HCV, ale nie wykazały obecności HCV RNA interpretuje się jako:

- zakażenie ostre HCV podczas krótkiego okresu nieobecności HCV RNA,
- wynik fałszywie dodatni lub fałszywie ujemny,
- powtórne zakażenie HCV (występuje najczęściej).

Zaleca się ponowne przeprowadzenie testów w kierunku HCV-RNA po okresie od 4 do 6 miesięcy, w celu potwierdzenia wyleczenia.

Podwyższone stężenie ALT i negatywne wyniki obu testów (w kierunku anty-HCV i HCV RNA) oznaczają, że zapalenie wątroby typu C nie występuje i należy przeprowadzić inne badania. Zaleca się ponowne przeprowadzenie testów w kierunku przeciwciał anty-HCV po 4-6 miesiącach w celu potwierdzenia wstępnej diagnozy.

1.6 Leczenie

1.6.1 Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010 ²⁰

„Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub z pozawątrobową manifestacją tego zakażenia.

1. Standardem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, podobnie jak u dzieci po 3. roku życia, jest terapia skojarzona PegIFN- α i rybawiryną.
2. Należy dążyć do leczenia na wczesnych etapach choroby ze względu na większą efektywność terapii.
3. W przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności należy leczyć chorych:
 - z zaawansowanym procesem chorobowym ($S > 1$);
 - z reaktywacją zakażenia HCV, oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu;
 - hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki;
 - współzakażonych HBV lub HIV;
 - z krioglobulinemią objawową.
4. Czas leczenia:
 - 16 tygodni u chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR);
 - 24 tygodnie u:
 - pozostałych chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3,
 - chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 kwalifikowanych do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 16-tygodniowej,
 - chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR);



- 36 tygodni u chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 kwalifikowanych do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej;
 - 48 tygodni u:
 - pozostałych chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4, którzy uzyskują negatywizację wirerii po 12 tygodniach leczenia (cEVR),
 - chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 kwalifikowanych do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej;
 - 72 tygodnie u:
 - chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4, u których po 12 tygodniach leczenia wiramia obniża się o co najmniej 2 log, ustępując po 24 tygodniach leczenia (pEVR),
 - chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywizację wirerii po 12 tygodniach leczenia (cEVR),
 - chorych na wyrównaną marskość wątroby.
5. Należy dążyć do utrzymania dawek IFN i rybawiryny oraz planowanego okresu terapii. Odstępstwo od tej zasady powinno być uzasadnione wyłącznie wskazaniami lekarskimi, po wykorzystaniu możliwości leczenia działań niepożądanych. Za pełen cykl terapeutyczny uważa się przyjęcie 80% planowanych dawek leków w okresie 80% planowanego czasu terapii.
 6. Leczenie należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli wiramia w surowicy się nie zmniejszyła o co najmniej 2 wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie) lub po 24 tygodniach, jeśli wiramia jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 logarytmy dziesiętne. W przypadkach zaburzeń odporności można od tej zasady odstąpić (u zakażonych HIV, u leczonych immunosupresyjnie itp.).
 7. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy (SVR).
 8. Ponowne leczenie odbywa się według zasad przedstawionych powyżej przy zastosowaniu innych preparatów IFN niż stosowane wcześniej.
 9. Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego. Oznaczenie stężenia α -fetoproteiny (AFP) oraz USG wątroby powinno się wykonywać w odstępach 24-tygodniowych. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej należy wykonać trójfazowe badanie kontrastowe TK, MR z kontrastem lub USG z kontrastem.

1.6.2 Zalecenia *National Institute for Health and Clinical Excellence*^{1,21,22}

Zaleca się leczenie skojarzone peginterferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, w szczególności:

1. Leczenie peginterferonem alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C:
 - leczonych wcześniej peginterferonem alfa (2a lub 2b) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub uzyskali odpowiedź jedynie na początku leczenia,
 - z koinfekcją HIV.
2. Skrócenie czasu terapii peginterferonem alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C:
 - z dobrą, potwierdzoną wysoce czułym testem, odpowiedzią na leczenie w 4. tygodniu leczenia,
 - u których skrócenie czasu leczenia nie spowoduje gorszego efektu końcowego.
3. Długość leczenia powinna wynosić 24 albo 48 tygodni. Lekarz, który podejmuje decyzję o czasie trwania leczenia skojarzonego powinien uwzględnić takie czynniki, jak: wskazania rejestracyjne leku (peginterferon alfa-2a lub peginterferon alfa-2b), genotyp wirusa zapalenia wątroby typu C, poziom wirerii na początku leczenia oraz odpowiedź pacjenta na leczenie.
4. Monoterapia peginterferonem alfa (2a lub 2b) zalecana jest w populacji pacjentów, którzy nie tolerują rybawiryny, lub u których leczenie skojarzone z rybawiryną nie jest wskazane.

1.6.3 Zalecenia *American Association for The Study of Liver Diseases*¹⁹

1. Schemat leczenia powinien być ustalony indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od (klasa IIa, poziom C):
 - ciężkości zapalenia wątroby,
 - ryzyka wystąpienia działań niepożądanych,
 - prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie,
 - obecności chorób towarzyszących,
 - podejścia pacjenta i gotowości do podjęcia leczenia.
2. Jeśli dostępne są wyniki badań histologicznych, schemat leczenia ustala się na ich podstawie w zależności od tego, czy występuje zwłóknienie przęsłowe, czy wyrównana marskość wątroby (klasa I, poziom A).

-
3. Optymalną opcją leczenia przewlekłej infekcji HCV jest leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną (klasa I, poziom A).
4. W celu wykrycia obecności HCV RNA zaleca się stosowanie wysoce czułych testów ilościowych przed rozpoczęciem, bądź tuż po rozpoczęciu leczenia oraz w 12. tygodniu terapii (klasa I, poziom A).

Leczenie infekcji wywołanych HCV o genotypie 1 lub 4.

5. Zalecana długość leczenia skojarzonego peginterferonem alfa i rybawiryną wynosi 48 tygodni. Zalecane dawki (klasa I, poziom A):
- peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg s.c. raz w tygodniu podaje się razem z rybawiryną w dawce 1 000 mg (pacjenci o masie ciała ≤75 kg) lub w dawce 1 200 mg (pacjenci o masie ciała >75 kg)
 - peginterferon alfa 2-b w dawce 1,5 µg/kg s.c. raz w tygodniu podaje się z rybawiryną w dawce 800 mg (pacjenci o masie ciała <65 kg), w dawce 1 000 mg (pacjenci o masie ciała >65 i <85 kg), w dawce 1 200 mg (pacjenci o masie ciała >85 i <105 kg) lub w dawce 1 400 mg (pacjenci o masie ciała >105 kg).
6. Jeśli pacjent nie osiągnął wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR; ≥2 log redukcja RNA HCV w 12 tyg. terapii), można rozważyć przerwanie leczenia (klasa I, poziom A).
7. Jeśli pacjent nie osiągnął całkowitej EVR (zdefiniowanej jako niewykrywalny HCV RNA w 12. tyg. terapii), badanie w kierunku HCV RNA należy powtórzyć w 24. tyg. terapii, jeśli otrzymany wynik będzie dodatni, leczenie należy przerwać (klasa I, poziom A).
8. Jeśli u pacjenta zakażonego HCV o genotypie 1 wynik testu w kierunku HCV RNA wykonanego pomiędzy 12. a 24. tyg. będzie dodatni należy rozważyć wydłużenie czasu leczenia do 72 tyg. (klasa IIa, poziom B).
9. Jeśli u pacjenta zakażonego HCV o genotypie 1, u którego przedłużono leczenie do 72. tyg. wynik wysoce czułego testu jest ujemny w 72. tyg., to należy po kolejnych 24 tyg. wykonać ponowne badanie w kierunku HCV RNA w celu stwierdzenia, czy wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR; HCV RNA negatywny 24 tyg. po przerwaniu leczenia) (klasa I, poziom A).

Leczenie infekcji wywołanych HCV o genotypie 2 lub 3.

10. Zalecana długość leczenia skojarzonego peginterferonem alfa i rybawiryną wynosi 24 tygodnie. Zalecana dawka rybawiryny wynosi 800 mg (klasa I, poziom A).
11. U pacjentów z ujemnym wynikiem wysoce czułego testu w kierunku HCV RNA w 24. tyg. leczenia zaleca się powtórzenie badania w kierunku HCV RNA po kolejnych 24 tygodniach w celu ustalenia SVR (klasa I, poziom A).

12. Pacjenci, u których w wyniku WZW C rozwinęła się marskość wątroby, którzy osiągnęli SVR w czasie leczenia powinni, bez względu na genotyp wirusa HCV, przejść badania w kierunku raka wątrobowokomórkowego co 6-12 miesięcy (klasa IIa, poziom C).

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (ang. *early virological response*, EVR) zdefiniowana jest jako redukcja stężenia HCV RNA o co najmniej 2 ln IU/ml lub całkowity zanik miana wirusa (całkowita EVR) podczas pierwszych 12 tygodni leczenia. EVR jest wskaźnikiem wystąpienia 97-100% trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR).²³

Szybka odpowiedź wirusologiczna (ang. *rapid virological response*, RVR) jest zdefiniowana jako brak miana wirusa w surowicy po 4-tygodniowej terapii. Wystąpienie RVR umożliwia wcześniejsze indywidualne dostosowanie programu leczenia do danego pacjenta, a także skrócenie czasu leczenia (pacjenci z infekcją HCV o genotypie 2, 3 lub 1).²³

Trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virological response*, SVR) jest uznawana za najlepszy wskaźnik długookresowej odpowiedzi na leczenie. SVR ma miejsce, gdy co najmniej po 6 miesiącach od zakończenia leczenia HCV RNA nie jest wykrywalny w surowicy pacjenta.²³ Szacuje się, że chociaż SVR uznany jest za wskaźnik wyleczenia infekcji, to u 5% pacjentów z SVR po 5 latach może nastąpić nawrót choroby.¹

Leczenie HCV polegające na wyeliminowaniu wirusa z krwi, czyli uzyskaniu SVR ma na celu poprawę jakości życia pacjentów oraz redukcję ryzyka związanego z rozwojem marskości lub raka wątrobowokomórkowego.²¹

Skuteczność leczenia interferonem pegylowanym w skojarzeniu z rybawiryną pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, oszacowana na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych wynosi ok. 60% i jest istotnie wyższa w zakażeniach HCV o genotypach 2, 3 w porównaniu z zakażeniami o genotypach 1, 4.²⁴ Wśród pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, skuteczność leczenia wynosi niewiele ponad 50%. Do czynników, które wpływają na skuteczność leczenia skojarzonego interferonem pegylowanym i rybawiryną należą: osłabienie wiązania IFN z receptorami, aktywacja kinazy proteinowej, ekspresja kompleksu genów stymulowana IFN, typ genetyczny wirusa i poziom wirerii początkowej, zdolność do odpowiedzi immunologicznej organizmu wynikająca z odporności wrodzonej i nabytej, występowanie zaburzeń metabolicznych, tj. oporność na insulinę oraz spożywanie alkoholu.⁴ Spośród pacjentów zakażonych HCV wyróżnia się grupy predysponowane do uzyskania mniejszej odpowiedzi na leczenie i określa się jako trudne w leczeniu. Są to pacjenci z HCV o genotypach 1, 4, 5, 6, pacjenci z marskością wątroby, biorcy narządów, pacjenci z koinfekcją HIV (szczególnie koinfekcja HCV o genotypie 4 z HIV²⁵),

pacjenci hemodializowani i pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie HCV.²⁶

1.6.4 Obecny standard postępowania w Polsce

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny.²⁷

1. Kryteria włączenia do programu

Kryteria obejmują kryteria główne oraz szczegółowe, specyficzne dla poszczególnych schematów terapeutycznych.

Kryteria główne:

- Obecność HCV RNA(+) w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej.
- Obecność przeciwciał anti-HCV.
- Zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby (u świadczeniobiorców z genotypem 2 i 3 oraz w uzasadnionych przypadkach można odstąpić od biopsji wątroby).
- Wiek powyżej 18. roku życia (interferon rekombinowany powyżej 3. r.ż.).

Kryteria szczegółowe:

- Leczenie interferonem rekombinowanym:
 - brak lub niezmiennie miana autoprzeciwciał; obecność przeciwciał anti-LKM nie jest przeciwwskazaniem do włączenia do leczenia.
- Leczenie interferonem alfa pegylowanym:
 - przewlekłe zapalenie wątroby i wyrównana marskość wątroby;
 - pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV powinni być leczeni niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.
- Leczenie interferonem naturalnym:
 - niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem rekombinowanym lub interferonem pegylowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia;
 - nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego;
 - zaawansowane włóknienie lub marskość wyrównana wątroby.

2. *Substancje czynne finansowane w ramach programu: Leczenie przewlekłego WZW C*

A. interferon alfa pegylowany 2 a lub 2 b

- Interferon alfa pegylowany 2 a
Roztwór do wstrzykiwań 135 μ g/0,5 ml, 180 μ g/0,5 ml.
- Interferon alfa pegylowany 2 b
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 50, 80, 100, 120, 150 μ g/0,5 ml.

B. Rekombinowane interferony alfa, różniące się nieznacznie składem aminokwasów (alfa 2a, alfa 2b)

- Interferon alfa 2a
 - Ampułko-strzykawki a 3 mln j.m./0,5 ml.
 - Ampułko-strzykawki a 6 mln j.m./0,5 ml.
 - Ampułko-strzykawki a 9 mln j.m./0,5 ml.
- Interferon alfa 2b
 - Wielodawkowy automatyczny dozownik a 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.) lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.).

C. Naturalny interferon leukocytarny

- Ampułki po 3 000 000 j.m.
- Ampułki po 6 000 000 j.m.

D. Rybawiryna

- Tabletki a 200 mg.

3. *Schemat podawania leku*

1) Interferon pegylowany może być stosowany:

- W monoterapii – u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny.
- W leczeniu skojarzonym z rybawiryną – u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z nawrotem zakażenia lub po nieskutecznej terapii interferonem alfa lub interferonem alfa i rybawiryną.

A. Leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 a

[REDACTED]

Dawka peginterferonu alfa 2a: 180 µg i 135 µg (u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek).

B. Leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 b

Dawka: 1,5 µg/kg m.c./tydzień.

Dawka rybawiryny w terapii skojarzonej:

- peginterferon alfa-2a
 - 1 000 mg/dobę dla osób do 75 kg m.c.,
 - 1 200 mg/dobę dla osób powyżej 75 kg m.c.
- Peginterferon alfa-2b
 - 800 mg/dobę dla osób do 64 kg m.c.,
 - 1 000 mg/dobę dla osób do 85 kg m.c.,
 - 1 200 mg/dobę dla osób powyżej 85 kg m.c.

U pacjentów z włóknieniem wątroby do 2. stopnia włącznie (staging) w skali Scheuer'a, u których po 12. tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii poniżej 2 log₁₀, leczenie należy przerwać.

U pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia lub manifestacją pozawątrobową, terapię kontynuuje się do 48 tygodni. Ocenę włóknienia przeprowadza się w skali 5 punktowej (0-4).

4. Czas leczenia w programie

Interferon alfa pegylowany (2a i 2b):

Czas terapii pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV wynosi:

- 48 tygodni pod warunkiem, że po 12. tygodniu terapii wystąpiła odpowiedź wirusologiczna;
- 24 tygodnie, pod warunkiem, że:
 - wyjściowe miano wirusa było niskie ($\leq 600\,000$ j.m./ml),
 - w 4-tyg. terapii wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny,
 - ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tyg.

Czas terapii pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV wynosi:

- 24 tygodnie (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

5. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

- a) Monitorowanie leczenia.
- b) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych.
- c) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze WZW (SMPT-WZW) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ nie rzadziej niż co 6 miesięcy oraz na zakończenie leczenia.

Lista i harmonogram wykonywania badań podczas monitorowania leczenia interferonem alfa pegylowanym świadczeniobiorców z genotypem 2 i 3:

Monitorowanie leczenia / termin wykonywania badań	Badania laboratoryjne	Badania inne
Interferon alfa pegylowany. Świadczeniobiorcy z genotypem 2, 3.		
Tydzień 0:	<ul style="list-style-type: none"> • ALAT, • morfologia krwi, • próba ciążowa. 	
Tydzień 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24:	<ul style="list-style-type: none"> • ALAT, • morfologia krwi. 	
Tydzień 12 dodatkowo:	<ul style="list-style-type: none"> • kreatynina, • kwas moczowy, • TSH, • fT₄. 	
Tydzień 24:	<ul style="list-style-type: none"> • GGTP, • fosfataza zasadowa, • kwas moczowy, • kreatynina, • TSH, • fT₄, • proteinogram, • HCV RNA jakościowy metodą PCR. 	<ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej
Tydzień 48:	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA jakościowy metodą PCR. 	

Lista i harmonogram wykonywania badań podczas monitorowania leczenia interferonem alfa pegylowanym świadczeniobiorców z genotypem 1 i 4:

Monitorowanie leczenia / termin wykonywania badań	Badania laboratoryjne
Interferon alfa pegylowany Świadczeniobiorcy z genotypem 1, 4.	
Tydzień 0:	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • ALAT, • próba ciążowa.
Tydzień 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48:	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • ALAT, • w 4. tygodniu HCV RNA ilościowy metodą PCR (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiramią poniżej 600 000 IU/ml.
Tydzień 12, 24, 36 dodatkowo:	<ul style="list-style-type: none"> • kwas moczowy, • kreatynina, • TSH, • fT₄, • w 12. tygodniu HCV RNA ilościowy metodą PCR.
Tydzień 48 dodatkowo:	<ul style="list-style-type: none"> • GGTP, • fosfataza zasadowa, • kwas moczowy, • kreatynina, • TSH, • fT₄, • proteinogram, • USG jamy brzusznej • HCV RNA jakościowy metodą PCR.
Tydzień 72:	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA jakościowy metodą PCR.

6. *Kryteria wyłączenia z programu:*

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferon lub substancję pomocniczą.
- Niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności anty-HCV.
- Niewyrównana marskość wątroby.
- Ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa.
- Niewyrównana cukrzyca insulinozależna.
- Choroby o podłożu autoimmunologicznym poza autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu II (anty-LKM-1).
- Niewyrównana nadczynność tarczycy.
- Przeciwwskazania wynikające z opinii neurologa o aktualnym stanie choroby.

- Świadczeniobiorcy uzależnieni od alkoholu i narkomani czynni lub z krótkim okresem abstynencji.
- Cięża lub karmienie piersią.
- Przeciwwskazania wynikające z opinii psychiatry o aktualnym stanie choroby.
- Choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy.

1.7 Interwencja

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Peginterferonum alfa-2a
Opatentowane nazwy handlowe	Pegasys
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	L03A B11
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited
Data dopuszczenia do obrotu w UE	20.06.2002 r.

Mechanizm działania

Produkt Pegasys jest lekiem immunostymulującym.

Interferon alfa wiąże się swoiście z receptorami znajdującymi się na powierzchni błony komórkowej różnych komórek aktywując wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałne. Aktywacja ta prowadzi do wzmożonej ekspresji genów, które nazywa się genami stymulowanymi przez interferon. Wzmożoną transkrypcję tych genów obserwuje się już po 5-10 minutach od zadziałania interferonu. Geny stymulowane przez interferon kodują m.in. cząsteczki MHC klasy I, syntetazę oligoizoadenylnową, kinazę białkową P, izoformy deaminazy adenozykowej. Enzymy te wykazują aktywność przeciwwirusową (np. degradacja RNA wirusowego, zahamowanie replikacji, translacji czy syntezy białek wirusowych). Interferon wzmacnia również aktywność komórek układu odpornościowego – makrofagów i komórek cytotoksycznych: limfocytów Tc, komórek K i NK. Pegylacja (przyłączenie glikolu polietylenowego) chroni interferon alfa przed szybką absorpcją, zmetabolizowaniem i wydaleniem przez komórki układu odpornościowego. W efekcie czas działania cząsteczki ulega wydłużeniu.²⁸

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

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mola białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36

godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4-16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Wskazania rejestracyjne leku

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Peginterferon alfa-2a jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AlAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem lub/i włóknieniem wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Peginterferon alfa-2a jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

Skład jakościowy

Substancja czynna, peginterferon alfa 2-a, jest kowalencyjnie sprzężonym interferonem alfa 2-a, wytwarzanym z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli*, z bis-monometoksyglikolem polietylenowym.

Siła działania produktu nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka należącego do tej samej klasy terapeutycznej. Moc roztworu świadczy o ilości interferonu alfa 2-a w cząsteczce peginterferonu alfa-2a niepoddanego pegylacji.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków. Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w tabeli poniżej.

Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV:

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 µg	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 µg	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 µg	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 µg	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR†	180 µg	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR†	180 µg	800 mg ‡	16 tygodni ‡ lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR†	180 µg	800 mg	24 tygodnie

* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu.

† RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu. LVL = ≤800 000 j. m./ml; HVL = > 800 000 j. m./ml.

‡ Nie jest jasne, czy większa dawka rybawiryny (np. 1 000/1 200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

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 ($\leq 800\,000$ j.m./ml),
- 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. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni. U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

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 ($\leq 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie. U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników, takich jak stopień włóknienia, powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\,000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

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 1 000/1 200 mg na dobę.



Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu 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 1 000 mg na dobę i 1 200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważy się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie 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 1 000 mg na dobę i 1 200 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.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku – u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii o 2 log lub obniżenie poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98%.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100% lub 98%). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% i 70% obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowiedzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako <50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35% (20 z 57) i 57% (57 ze 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne


Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i (lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych.

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności ALAT (≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych lub ≥ 2 x wartość początkowa dla chorych z wartością początkową ALAT >10 x górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie



zwiększenie aktywności ALAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów. Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności ALAT lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności ALAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny, lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie należy zaczynać od dawki 135 mikrogramów. Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczności produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków w przełyku).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub dowolną substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzyłowego.
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy.

- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

1.8 Komparator

[Redacted]

Nazwa chemiczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skład jakościowy

Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2b połączony kowalencyjnie z glikolem monometoksypolietylenowym, wytwarzany z zastosowaniem techniki rDNA przez szczep *E. coli*, do którego włączono metodą rekombinacji genetycznej plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b, pochodzący z ludzkich leukocytów.

Wskazania do stosowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie skojarzone

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

Masa ciała (kg)	Peginterferon alfa-2b		Rybawiryna w postaci kapsułek	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

§ 2 rano, 2 wieczorem
 ** 2 rano, 3 wieczorem
 †† 3 rano, 3 wieczorem
 ††† 3 rano, 4 wieczorem

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Masa ciała (kg)	0,5 μ g/kg m.c.		1,0 μ g/kg m.c.	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

[Redacted text block]

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

[Redacted text block]

[Redacted]

Monoterapia

[Redacted]

Leczenie skojarzone

[Redacted]

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

[Redacted]

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 . roku życia)

[Redacted]

Przeciwwskazania:

[Redacted]

[Redacted text block]

1.9 Oceniane punkty końcowe

SVR (ang. sustained virological response, trwała odpowiedź wirusologiczna)

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) jest uznawana za najlepszy wskaźnik długookresowej odpowiedzi na leczenie. SVR ma miejsce, gdy co najmniej po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, HCV RNA nie jest wykrywalny w surowicy.

ETR (ang. end of treatment response, odpowiedź po zakończeniu leczenia)

Odpowiedź wirusologiczna uzyskana po zakończeniu leczenia (ETR), ma miejsce, gdy po 24-tygodniowej (genotyp 2 lub 3) lub 48-tygodniowej (genotyp 1 lub 4) terapii, HCV-RNA nie jest wykrywalny w surowicy pacjenta.

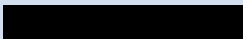
EVR (ang. early virological response, wczesna odpowiedź wirusologiczna)

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) zdefiniowana jest jako redukcja stężenia HCV-RNA o co najmniej 2 ln IU/ml lub całkowity zanik miana wirusa (całkowita EVR) podczas pierwszych 12 tygodni leczenia. EVR jest wskaźnikiem wystąpienia 97-100% trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR).²³

2 Cel pracy



Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z przewlekłym WZW typu C w wieku ≥ 18 lat
Rodzaj interwencji (I)	Peginterferon α -2a
Komparator (C)	
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• Skuteczność leczenia:<ul style="list-style-type: none">○ Trwała odpowiedź wirusologiczna.○ Wczesna odpowiedź wirusologiczna.○ Odpowiedź uzyskana tuż po zakończeniu leczenia.• Bezpieczeństwo leczenia.• Jakość życia.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - *The Cochrane Library*.
- Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - *Center for Reviews and Dissemination*,

Strategię przeszukiwania bazy Medline, *Cochrane Library* oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych,
- <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 7.10.2010 dla bazy EMBASE i Medline oraz 8.10.2010 dla bazy Cochrane.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji – dane te przedstawiono w aneksie 8.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem przewlekłym WZW typu C.
- Badana interwencja:
 - Peginterferon α -2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.
- Komparatory bezpośrednie:
 - [REDACTED]
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających:
 - trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
 - wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR),
 - odpowiedź wirusologiczną uzyskaną tuż po zakończeniu leczenia (ETR),
 - nawrót choroby mimo uzyskania ETR;
 - jakość życia;
 - bezpieczeństwo leczenia (częstość występowania działań niepożądanych).
- Metodyka badania (badania pierwotne):
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
 - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni (ograniczenie wprowadzone ze względu na to, że po 12 tyg. ocenia się pierwszą odpowiedź wirusologiczną (EVR) podczas leczenia peginterferonem α -2a lub α -2b, jako predyktor dalszej odpowiedzi na leczenie lub ewentualnego zakończenia leczenia).

3.1.3 Strategia ekstrakcji danych

[Redacted text block]

3.1.4 Ocena jakości badań klinicznych


Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 11). Prace oceniano także pod kątem:

[Redacted text block]

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach, w których analizowano populację *per-protocol*, przedstawiono przyjmując założenie, że pacjenci, którzy nie ukończyli badania, nie



uzyskali odpowiedzi na leczenie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (WMD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.0.2 oraz arkusza Excel 2007.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNH. Liczbę NNH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.0.2 oraz arkusza Excel 2007.

4 Wyniki

4.1 Liczba dostępnych badań

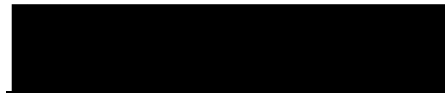
W toku przeszukiwania baz danych 1 817 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 74 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac, do opracowania włączono 14 publikacji pierwotnych, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczyły bezpośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b. Jedno badanie (Scotto2008) objęło populację pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. Jedno badanie (Sporea2006) objęło populację pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem oraz pacjentów wcześniej nieleczonych. Pozostałe badania (IDEAL, MIST, Ascione2010, Neri2006, Bruno2004, Di Bisceglie2007 i Yenice2006) objęły populacje pacjentów wcześniej nieleczonych. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b podawano w skojarzeniu z rybawiryną. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach peginterferon alfa-2a podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tzn. 180 μ g/tydzień w iniekcji podskórnej. Dawka peginterferonu alfa-2b była zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tzn. 1,5 μ g/kg/tydz. w iniekcji podskórnej w 7 badaniach i niższa od tej w 3 badaniach. W badaniu Bruno2004 pacjenci otrzymywali PegIFN α 2b w dawce 1,0 μ g/kg/tydz., w badaniu Neri2006 pacjenci otrzymywali PegIFN α 2b w dawce 1,0-1,5 μ g/kg/tydz., w badaniu IDEAL w jednym z ramion pacjenci otrzymywali PegIFN α 2b w dawce 1,0 μ g/kg/tydz.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

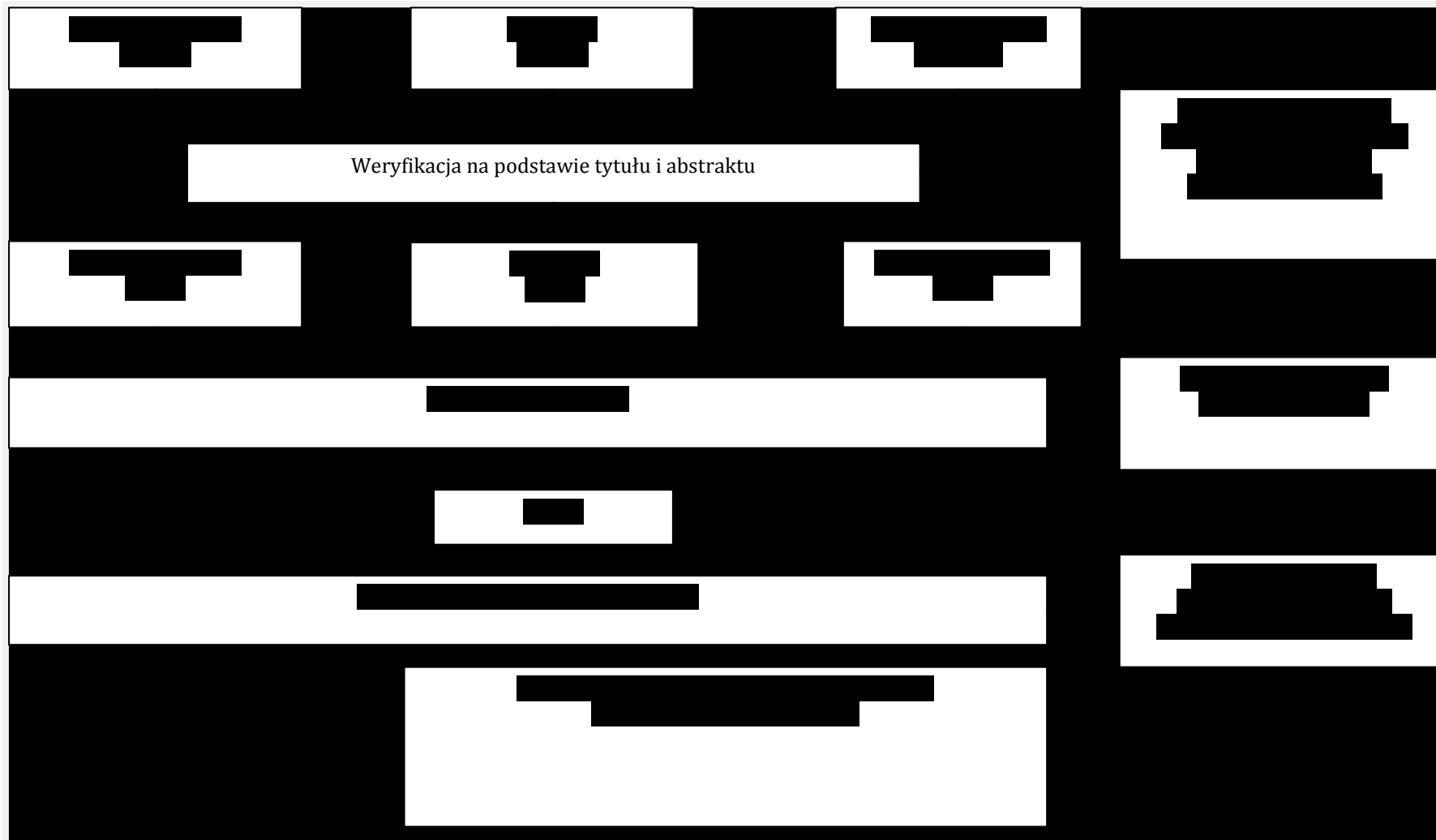
W toku przeszukiwań zidentyfikowano 2 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa (Awad2010 i Alavian2010).

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na rycinie 1.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami ██████████ w zakresie selekcji prac.



Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

Podsumowanie jakości (skala Jadad) badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie 4. Podsumowanie metodyki badań przedstawiono w aneksie 3 i 7.

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały opublikowane w pełnych raportach.

Po przeszukaniu baz bibliograficznych i rejestrów badań zidentyfikowano 9 badań typu *head-to-head*, w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b.


Czas obserwacji większości odnalezionych badań był taki, jak zalecany czas terapii przewlekłego WZW C peginterferonem alfa-2a i peginterferonem alfa-2b w zależności od genotypu HCV.

Protokoły badania Baron2004 i badania Di Bisceglie2007 zakładały 12-tygodniowy okres obserwacji. Protokoły badania MIST i badania Ascione2010 zakładały 24- (genotyp 2, 3 HCV) lub 48-tygodniowy okres obserwacji (genotyp 1, 4 HCV) z dodatkowym 24-tygodniowym okresem obserwacji, podczas którego nie podawano peginterferonu α -2a/ α -2b, przeprowadzonym w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Protokoły badania Sporea2006, badania IDEAL, badania Yenice2006, badania Neri2006 i badania Scotto2008¹⁰ zakładały 48-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu IDEAL, badaniu Yenice2006 i badaniu Neri2006 przeprowadzono dodatkowy 24-tygodniowy okres obserwacji, podczas którego pacjentom nie podawano peginterferonu α -2a/ α -2b, w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Wszystkie badania przeprowadzono bez użycia zaślepienia próby.

Protokół badania Sporea2006 zakładał 48-tygodniową terapię. W odnalezionym opracowaniu zamieszczone wyniki dotyczą odpowiedzi na leczenie uzyskanej po 12 tygodniach (EVR), jednocześnie autorzy badania zamieścili informację o tym, że wyniki dotyczące pełnej terapii (SVR) dostępne będą w innym, późniejszym opracowaniu. W chwili poszukiwania piśmiennictwa do niniejszego przeglądu nie odnaleziono opracowania z wynikami z zakresu trwałej odpowiedzi wirusologicznej badania Sporea2006 (potencjalny błąd wybiórczego raportowania).

We wszystkich badaniach włączonych do opracowania zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup i we wszystkich badaniach proces randomizacji był skuteczny – wewnątrz każdego z badań (z wyjątkiem badania

¹⁰ Badanie Scotto2008 zostało opublikowane w dwóch pełnych raportach, w których brak jest wzajemnych referencji. Mimo różnic dotyczących ram czasowych obserwacji (rozpoczęcie i zakończenie) oraz liczby włączonych pacjentów, to protokoły, zastosowane metody, wyniki oraz lokalizacja świadczą prawdopodobnie o tym, że obie prace dotyczą tego samego badania.



Sporea2006) poszczególne grupy nie różniły się istotnie wyjściową charakterystyką demograficzną i kliniczną – patrz aneks 5. W badaniu Sporea2006 stopień zwłóknienia wątroby pacjentów randomizowanych do grupy otrzymujących PegIFN α 2a był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z tym w grupie otrzymujących PegIFN α 2b. Autorzy badań Di Bisceglie2007, Yenice2006, Sporea2006, Scotto2008 i Bruno2004 nie zamieścili dokładnych informacji na temat sposobu randomizowania pacjentów. Proces randomizacji pacjentów został opisany w badaniu IDEAL, MIST, Ascione2010 i Neri2006.

We wszystkich badaniach pacjentów randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Peginterferon alfa-2a we wszystkich badaniach podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tj. 180 μ g/tydzień. Dawka peginterferonu alfa-2b różniła się w poszczególnych badaniach. W badaniu Bruno2004 peginterferon alfa-2b podawano w dawce 1,0 μ g/kg/tydzień. W badaniu Neri2006 peginterferon alfa-2b podawano w jednej grupie pacjentów w dawce 1,0 albo 1,5 μ g/kg/tydzień. W badaniu IDEAL peginterferon alfa-2b podawano w dwóch grupach pacjentów, w jednej grupie pacjenci otrzymywali dawkę 1,0 μ g/kg/tydzień, w drugiej grupie pacjenci otrzymywali dawkę 1,5 μ g/kg/tydzień. W pozostałych badaniach peginterferon alfa-2b podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku dla leczenia skojarzonego z rybawiryną, tj. 1,5 μ g/kg/tydzień. Wyniki skuteczności wszystkich badań analizowano łącznie bez względu na dawkę peginterferonu alfa-2b oraz osobno uwzględniając tylko grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce standardowej dla leczenia skojarzonego z rybawiryną (1,5 μ g/kg/tydzień).

Badana populacja była stosunkowo jednorodna i objęła dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C. W badaniu Scotto2008 wzięli udział jedynie pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu Sporea2006 wzięli udział pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną oraz pacjenci wcześniej nieleczeni. Autorzy badania Sporea2006 przedstawili wyniki skuteczności analizowane łącznie oraz osobno dla obu subpopulacji pacjentów. Pozostałe badania objęły populację pacjentów wcześniej nieleczonych.

Autorzy badania Sporea2006 nie zamieścili informacji o genotypie HCV, jakim zakażeni byli pacjenci włączeni do badania. W badaniach IDEAL, Di Bisceglie2007, Neri2006, Yenice2006 wzięli udział pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1. W pozostałych badaniach (badanie MIST, badanie Ascione2010, badanie Bruno2004 i badanie Scotto2008) wzięli udział pacjenci zakażeni HCV o różnych genotypach.

Badania: Scotto2008, Bruno2004, IDEAL, MIST, Ascione2010 i Di Bisceglie2007 zostały przeprowadzone w oparciu o analizę ITT. W badaniu IDEAL, badaniu MIST, badaniu Ascione2010 i badaniu Di Bisceglie analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła

wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Bruno2004 i badaniu Scotto2008 analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Badania: Yenice2006 i Neri2006 zostały przeprowadzone w oparciu o analizę *per-protocol*. Do badania Yenice2006 włączono 80 pacjentów, dane demograficzne oraz wyniki obserwacji przedstawiono dla 74 pacjentów. W badaniu Neri2006 z analizy skuteczności wyłączono 5 pacjentów, którzy przerwali terapię przed upływem 12 tygodni (w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów). Autorzy badania Sporea2006 nie zamieścili informacji na temat analizy ITT.

Autorzy badania Sporea2006 nie zamieścili informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Autorzy pozostałych badań zamieścili informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania zawiera aneks 6).

Autorzy badania Neri2006 nie zamieścili informacji na temat lokalizacji i liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie. Badania: IDEAL i Di Bisceglie2007 były badaniami wieloośrodkowymi. Pozostałe badania były badaniami jednoośrodkowymi. Badania były zróżnicowane pod względem wielkości próby – od 3 070 pacjentów włączonych do badania IDEAL do 22 pacjentów włączonych do badania Bruno2004.

Protokoły badań zostały opisane i nie uległy zmianie w trakcie ich przeprowadzania.

We wszystkich badaniach zamieszczono opis użytych metod statystycznych. Autorzy badania Yenice2006, badania Sporea2006, badania Scotto2008, badania Neri2006 i badania Bruno2004 nie podali uzasadnienia liczebności badanych populacji. Uzasadnienie liczebności badanych populacji podano w badaniu IDEAL, w badaniu MIST, w badaniu Ascione2010 i w badaniu Di Bisceglie.

Badania: Scotto2008 i Neri2006 zostały przeprowadzone bez udziału sponsora. Autorzy badania Yenice2006, badania Sporea2006 i badania Ascione2010 nie zamieścili informacji na temat ewentualnego sponsora. Badania IDEAL, MIST, Di Bisceglie2007 i Bruno2004 były sponsorowane przez producentów leków. W badaniu Di Bisceglie2007 i w badaniu Bruno2004 udział sponsora nie został wystarczająco opisany.

Prace były umiarkowanej jakości (2, 3 punkty w skali Jadad), jedna praca była słabej jakości (1 punkt w skali Jadad). Mimo, że prace uzyskały niższą ocenę w skali Jadad, co wiązało się z faktem, że wszystkie zostały przeprowadzone bez zastosowania podwójnie ślepej próby, należy podkreślić, że zidentyfikowane badania cechuje stosunkowo dobra jakość, a ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem zaślepienia próby wydaje się być niewielkie (szczególnie w odniesieniu do wyników dotyczących skuteczności leczenia). Ze względu na oceniane punkty końcowe (obniżenie miana lub eliminacja wirusa) oraz niesubiektywny sposób ich pomiaru (testy laboratoryjne), brak zaślepienia próby wydaje się nie wpływać na wyniki skuteczności uzyskiwane w analizowanych badaniach.

5 Opracowania wtórne

5.1 Awad2010

W pracy Awad2010 bezpośrednio porównano zastosowanie peginterferonu alfa-2a z peginterferonem alfa-2b w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

Dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE i LILACS. Dodatkowe piśmiennictwo identyfikowano w oparciu o przegląd doniesień konferencyjnych oraz czasopism dostępnych jedynie w formie papierowej. Autorzy przedstawili szczegółową strategię poszukiwania piśmiennictwa.

Do opracowania włączono 12 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, typu *head-to-head*, w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a i peginterferonu alfa-2b. Włączone badania objęły populację 5 008 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z różnymi typami genetycznymi wirusa. Jedno badanie objęło populację pacjentów z koinfekcją HCV HIV. We wszystkich badaniach peginterferon alfa-2a i alfa-2b podawano w skojarzeniu z rybawiryną. Peginterferon alfa-2a podawano w dawce 180 µg na tydzień, peginterferon alfa-2b podawano w dawce 1,5 µg kg m.c. na tydzień. Dawka rybawiryny wynosiła od 800 do 1 400 mg i była zależna od masy ciała pacjenta. Protokoły włączonych badań zakładały 24- lub 48-tygodniowy okres leczenia.

Autorzy opracowania Awad2010 przeprowadzili metaanalizę wyników skuteczności i bezpieczeństwa włączonych badań – patrz tabela 1. Do metaanalizy wyników dotyczących trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) włączono 8 RCT (4 335 pacjentów). Wyniki wykazały, że różnica pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą otrzymujących peginterferon alfa-2b w odniesieniu do odsetka pacjentów z SVR była istotna statystycznie (47% i 41% odpowiednio w grupie otrzymujących peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b), RR=1,11; 95%CI: 1,04; 1,19; p=0,004. Wyniki metaanalizy 6 badań, które objęły populację pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 1 lub 4, wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b, RR=1,21; 95%CI: 1,03; 1,42. Wyniki metaanalizy 5 badań, które objęły populację pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 2 lub 3, wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b, RR=1,11; 95%CI: 1,02; 1,22. Autorzy

opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki uzyskane w analizie podstawowej. Według autorów opracowania dostępne dowody naukowe wskazują, że zastosowaniem peginterferonu alfa-2a związane jest z większym odsetkiem SVR niż stosowanie peginterferonem alfa-2b.

Tabela 1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – opracowanie Awad2010 – metaanaliza.

Punkt końcowy	PegIFN α 2a n	PegIFN α 2b n	RR (95%CI)	Liczba uczestników badań włączonych do metaanalizy/liczba badań	Jakość dowodów (GRADE)
SVR	529/1 000	481/1 000	1,1 (1,03; 1,18)	4 335/(8)	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych	60/1 000	75/1 000	0,8 (0,51; 1,26)	4 621/(10)	Niska

5.2 Alavian2010

Przegląd systematyczny Alavian2010 przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW typu C.

Dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Medline, Scopus, the Cochrane Central Register of Controlled Trials i ISI. Autorzy przedstawili szczegółową strategię poszukiwania piśmiennictwa.

Do opracowania Alavian2010 włączono 7 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Jedno spośród włączonych badań zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i było badaniem wieloośrodkowym. Pozostałe badania zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte) i były badaniami jednośrodkowymi. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z poszczególnych badań zostały zdefiniowane podobnie. Wszystkie badania objęły populację pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, seronegatywnych w kierunku HIV, HBV. Jedno z badań objęło populację pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. Drugie badanie objęło populację pacjentów wcześniej nieleczonych i populację pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. Pozostałe badania objęły populację pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu HCV. We wszystkich badaniach pacjentów

(N=3 518) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg raz na tydzień (N=1 762) i do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 µg/kg m.c. raz na tydzień (N=1 756). Peginterferon podawano w skojarzeniu z rybawiryną w dawce od 800 do 1 400 mg na dobę. Protokoły badań, w których przewlekłe zapalenie wątroby wywołane było HCV o genotypie 1 lub 4, zakładały 48-tygodniową terapię. Protokoły badań, w których przewlekłe zapalenie wątroby wywołane było HCV o genotypie 2 lub 3, zakładały 24-tygodniową terapię.

Autorzy opracowania Alavian2010 przeprowadzili metaanalizę wyników dotyczących trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR) w trzech grupach pacjentów, w zależności od genotypu HCV, który wywołał infekcję – patrz tabela 2.

We wszystkich badaniach włączonych do opracowania Alavian2010 pacjenci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane lub znaczące odchylenia od prawidłowych wartości wyników laboratoryjnych przerywali leczenie oraz uczestnictwo w obserwacji. Wyniki metaanalizy wykazały, że odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, był porównywalny pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą otrzymujących peginterferon alfa-2b, OR=0,72; 95%CI: 0,35; 1,47, I²=63% (nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych); OR=0,42; 95%CI: 0,06; 2,71, I²=50% (nieukończenie badania z powodu nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych).

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

Według autorów opracowania przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa terapia peginterferonem alfa-2a jest bardziej skuteczna niż leczenie peginterferonem alfa-2b w zakresie uzyskania SVR.

Tabela 2. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy nie byli wcześniej leczeni – opracowanie Alavian2010 – metaanaliza.

Genotyp HCV	Liczba pacjentów	OR (95%CI)	Heterogeniczność badań I ² (%)
Genotyp 1/4	2 715	1,36 (1,01; 1,88)	34
Genotyp 2	242	4,06 (1,67; 9,86)	0
Genotyp 3	102	1,04 (0,47; 2,32)	0

6 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

6.1 IDEAL

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne przeprowadzone w 118 ośrodkach w USA. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 1. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano w stosunku 1:1:1 do trzech grup, w których otrzymywali peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 1 000 – 1 200 mg/dobę w zależności od masy ciała (grupa I), peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800, 1 000, 1 200, 1 400 mg/dobę w zależności od masy ciała (grupa II) lub peginterferon alfa-2b w dawce 1 μ g/kg m.c./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800-1 400 mg/dobę w zależności od masy ciała (grupa III). W grupie I pacjenci o masie ciała <75 kg otrzymywali rybawirynę w dawce 1 000 mg/dobę, a pacjenci o masie ciała \geq 75 kg otrzymywali rybawirynę w dawce 1 200 mg/dobę. W grupie II i w grupie III pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 13 ± 2 mg/kg m.c./dobę, tj. pacjenci o masie ciała od 40 do 65 kg otrzymywali rybawirynę w dawce 800 mg/dobę, pacjenci o masie ciała od 65 do 85 kg 1 000 mg/dobę, pacjenci o masie ciała od 85 do 105 kg 1 200 mg/dobę a pacjenci o masie powyżej 105 kg 1 400 mg/dobę. W grupie II i w grupie III dawka peginterferonu alfa-2b była zaślepią. Protokół badania zakładał 48-tygodniowy okres leczenia, po którym pacjenci poddani byli 24-tygodniowej obserwacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR). Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, ale u których w trakcie 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia HCV RNA był wykrywalny. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 3 083 pacjentów w tym, 1 035 w grupie, w której pacjentom podawano peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, 1 019 w grupie, w której pacjentom podawano peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną i 1 016 w grupie, w której pacjentom podawano peginterferon alfa-2b w dawce 1 μ g/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). 48-tygodniowy okres terapii ukończyło 60% pacjentów z grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, 53% pacjentów z grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną i 49% pacjentów z grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce

1 µg/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną. Przyczyny nieukończenia badania wraz z odsetkiem pacjentów zawiera aneks 6.

6.2 MIST

Randomizowane, kontrolowane otwarte badanie kliniczne przeprowadzone w jednym ośrodku we Włoszech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg/tydzień w skojarzeniu z rybawiryną lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 µg/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną. Dawka rybawiryny w grupie otrzymujących PegIFNα2a wynosiła 1 000 (pacjenci o masie ciała <75 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała ≥75 kg). Dawka rybawiryny w grupie otrzymujących PegIFNα2b wynosiła 800 (pacjenci o masie ciała <65 kg), 1 000 (pacjenci o masie ciała 65-85 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała ≥85 kg). Protokół badania zakładał 24-tygodniowy okres terapii pacjentów z HCV o genotypie 2 i 3 oraz 48-tygodniowy okres terapii pacjentów z HCV o genotypie 1 i 4. Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1 i 4, u których w 12 tyg. leczenia poziom HCV RNA zmniejszył się o <2 log oraz pacjenci, u których w 24. tyg. leczenia HCV RNA był nadal wykrywalny, mimo że w 12 tyg. zaobserwowano spadek o >2 log, byli wykluczeni z dalszego leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Innymi punktami końcowymi były szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), całkowita wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR), odpowiedź wirusologiczna uzyskana po 24. i/lub 48. tygodniu leczenia (ETR), odsetek pacjentów, którzy uzyskali ETR, ale u których w trakcie 24-tyg. obserwacji przeprowadzonej po zakończeniu leczenia HCV RNA był wykrywalny oraz odsetek pacjentów, u których poziom HCV RNA wzrósł podczas obserwacji. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 447 pacjentów, w tym 223 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFNα2a w skojarzeniu z rybawiryną i 224 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFNα2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). Większość pacjentów (79% w grupie otrzymujących PegIFNα2a w skojarzeniu z rybawiryną i 67% w grupie otrzymujących PegIFNα2b w skojarzeniu z rybawiryną) ukończyło badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem (patrz aneks 6).

6.3 Ascione2010

Jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane otwarte badanie kliniczne. Badanie przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydz. w skojarzeniu z rybawiryną lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydz. w skojarzeniu z rybawiryną. Rybawirynę podawano w dawce 1 000 (pacjenci o masie ciała <75 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała \geq 75 kg). Protokół badania zakładał 24-tygodniowy okres terapii w przypadku pacjentów z HCV o genotypie 2 lub 3 i 48-tygodniowy okres terapii w przypadku pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 4.


Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR). Pozostałymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po zakończeniu terapii (ETR), pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR), częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (pEVR, spadek HCV RNA o >2 ln IU/ml). Pacjentów, u których w 24. tygodniu leczenia HCV RNA był wykrywalny, traktowano jako pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i wykluczano z dalszej obserwacji. W badaniu oceniano również odsetek pacjentów, którzy uzyskali ETR, ale u których HCV RNA był wykrywalny podczas 24-tygodniowej obserwacji przeprowadzonej po zakończeniu leczenia oraz bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 320 pacjentów, w tym 160 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 160 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5).

6.4 Di Bisceglie2007

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane otwarte badanie kliniczne przeprowadzone w 41 ośrodkach w USA. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w porównaniu ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym HCV o genotypie 1. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b. W każdej z grup pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 1 000 (pacjenci o masie ciała \leq 75 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała $>$ 75 kg). Protokół badania zakładał 12-tygodniowy okres leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana poziomu HCV RNA po 12-tygodniowej terapii. W badaniu oceniano również zmianę poziomu HCV RNA w 4-



i 8-tygodniu terapii, odsetek pacjentów, u których poziom HCV RNA zmniejszył się o ≥ 2 ln lub był niewykrywalny w 4-, 8- i 12-tygodniu terapii oraz bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 385 pacjentów, w tym 192 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 193 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). Większość pacjentów (91% w grupie otrzymujących PegIFN α 2a i 86% w grupie otrzymujących PegIFN α 2b) ukończyło 12-tygodniowy okres obserwacji (patrz aneks 6).

6.5 Neri2006

Randomizowane, kontrolowane, jednośrodkowe otwarte badanie kliniczne. Badanie przeprowadzono w celu porównania peginterferonu alfa-2a z peginterferonem alfa-2b pod względem psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z WZW C wywołanym infekcją HCV o genotypie 1b. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydz. lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,0 lub 1,5 μ g/kg m.c./tydz.; dodatkowo pacjentom w obu grupach podawano rybawirynę w dawce 1 000 mg/dobę. protokół badania zakładał 48-tygodniowy okres leczenia i 24-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Innymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których po 12-tyg. terapii HCV RNA spadł o ≥ 2 log lub nie był wykrywalny i nie był wykrywalny po zakończeniu 48-tyg. terapii (ETR), odsetek pacjentów, u których podczas terapii wzrósł poziom HCV RNA i/lub ALT, odsetek pacjentów, u których po 12-tyg. terapii poziom HCV RNA nie zmniejszył się o co najmniej 2 log (pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie) oraz odsetek pacjentów z ETR, u których podczas 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia wzrósł poziom HCV RNA i ALT. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 186 pacjentów, w tym 93 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną oraz 93 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Większość pacjentów (87% w grupie otrzymujących PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 85% w grupie otrzymujących PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną) ukończyło badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem.

6.6 Yenice2006

Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne. Celem badania było porównanie odpowiedzi wirusologicznej uzyskanej po leczeniu pegyłowanym interferonem alfa-2a z odpowiedzią wirusologiczną po leczeniu peginterferonem alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym infekcją HCV o genotypie 1. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Turcji. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydzień lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę 800 (pacjenci o masie ciała 40-64 kg), 1 000 (pacjenci o masie ciała 65-85 kg), 1 200 mg/kg m.c. (pacjenci o masie ciała >85 kg) w dwóch podzielonych dawkach dobowych. Protokół badania zakładał 48-tygodniowy okres leczenia oraz 24-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Pacjenci, u których po 24-tygodniowym okresie leczenia HCV RNA był wykrywalny, byli wyłączeni z dalszej obserwacji.


W badaniu oceniano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), odpowiedź wirusologiczną uzyskaną po zakończeniu leczenia i bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 80 pacjentów, w tym 40 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 40 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). Większość pacjentów (92% w każdej z grup) ukończyło okres obserwacji zgodnie z zaplanowanym protokołem (patrz aneks 6).

6.7 Bruno2004

Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku we Włoszech. Celem badania była ocena właściwości farmakokinetycznych oraz dynamiki namnażania się wirusa po podaniu peginterferonu alfa-2a lub peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z PZW C. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydzień lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,0 μ g/kg/tydzień. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 1 000 (pacjenci o masie ciała \leq 75 kg) lub 1 200 mg/dobę (pacjenci o masie ciała >75 kg). Protokół badania zakładał 12-tygodniowy okres leczenia.

Punktami końcowymi badania były EVR, stężenie HCV RNA po 4-tygodniowym okresie leczenia, właściwości farmakokinetyczne PegIFN α 2a i PegIFN α 2b. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo leczenia.



Do badania włączono 22 pacjentów, w tym 10 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 12 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). Wszyscy pacjenci ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem.

6.8 Sporea2006

Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Rumunii. Celem badania było porównanie skuteczności peginterferonu alfa-2a ze skutecznością peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b. W każdej z grup pacjenci otrzymywali rybawirynę 800, 1 000 lub 1 200 mg/dobę w zależności od masy ciała. Protokół badania zakładał 48-tygodniowy okres leczenia. Pacjenci, którzy w 12- lub 24-tygodniowej terapii nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako brak HCV RNA w osoczu), byli wyłączani z badania i dalszego leczenia.

W badaniu oceniano wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR). Autorzy przeprowadzili również ocenę odpowiedzi wirusologicznej w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych oraz w podgrupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Do badania włączono 116 pacjentów, w tym 58 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 58 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej, natomiast różniły się istotnie statystycznie pod względem stopnia zwłóknienia wątroby (patrz aneks 5). Większość pacjentów (83% w grupie otrzymujących PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 67% w grupie otrzymujących PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną) ukończyło badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem (patrz aneks 6).

6.9 Scotto2008

Randomizowane, kontrolowane, jednoośrodkowe otwarte badanie kliniczne. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w porównaniu ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w dawce 180 μ g/tydzień lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydzień. W każdej z dwóch

grup pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 15 mg/kg m.c./dobę. Protokół badania zakładał 48-tygodniowy okres leczenia i 24-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu terapii. 48-tygodniowy okres leczenia mogli ukończyć pacjenci, u których po 12. tygodniu leczenia HCV RNA nie był wykrywalny. Pacjenci, u których HCV RNA po 12 tygodniach leczenia był wykrywalny, ale niższy o >2 log w porównaniu z wartością początkową, byli leczeni przez 24 tygodnie. Pacjenci, u których poziom HCV RNA nie zmniejszył się o >2 log w 12-tygodniowej terapii nie otrzymywali dalszego leczenia i byli wykluczani z badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Drugorzędownym punktem końcowym była trwała odpowiedź biochemiczna, zdefiniowana jako unormowanie stężenia transaminazy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W badaniu oceniano również wczesną odpowiedź wirusologiczną i bezpieczeństwo leczenia.

Do badania włączono 143 pacjentów, w tym 71 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i 72 w grupie, w której pacjentom podawano PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną. Obie grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej (patrz aneks 5). Z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych 14% i 11% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymujących PegIFN α 2a w skojarzeniu z rybawiryną i PegIFN α 2b w skojarzeniu z rybawiryną nie ukończyło badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (patrz aneks 6).

7 Analiza wyników badań pierwotnych

7.1 Skuteczność leczenia

Ocenę skuteczności peginterferonu alfa-2a w porównaniu ze skutecznością peginterferonu alfa-2b przeprowadzono łącznie, dla całej populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, z uwzględnieniem wyników wszystkich badań włączonych do opracowania oraz w dwóch subpopulacjach:

- subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych,
- subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem.

Dodatkowo, w całej populacji oraz w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych przeprowadzono ocenę z uwzględnieniem tylko tych badań (lub badanych grup poszczególnych badań), w których pacjentom podawano peginterferon alfa-2b w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tj. 1,5 µg/kg/tydzień (a więc po wyłączeniu badania Bruno2004, badania Neri2006 i jednego z ramion badania IDEAL). Ze względu na dostępne dane, ocena w subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem dotyczy tylko standardowej dawki peginterferonu alfa-2b.

7.1.1 Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C

7.1.1.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR

[Redacted content]

7.1.1.1.1 PegIFNα2a versus PegIFNα2b 1,0-1,5µg/kg/tydz.

[Redacted content]

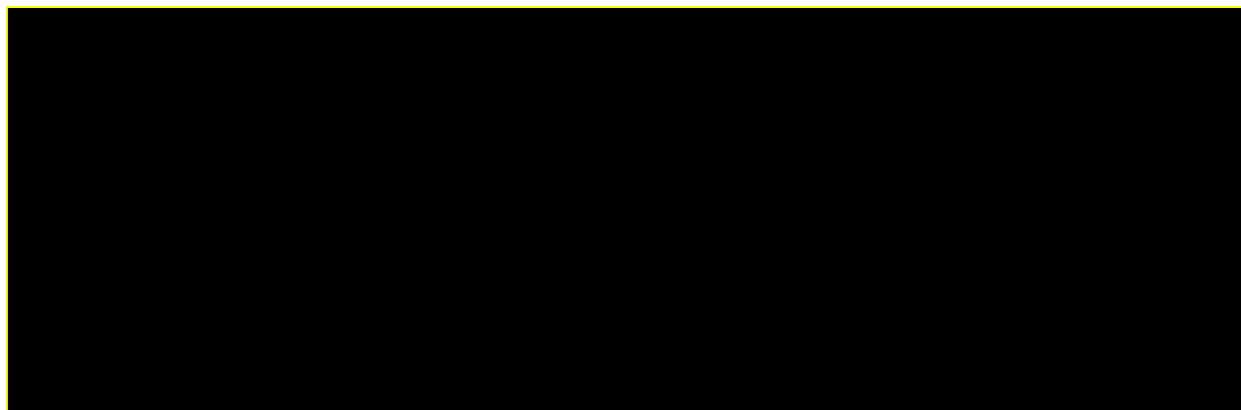
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Rycina 2. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.



7.1.1.1.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

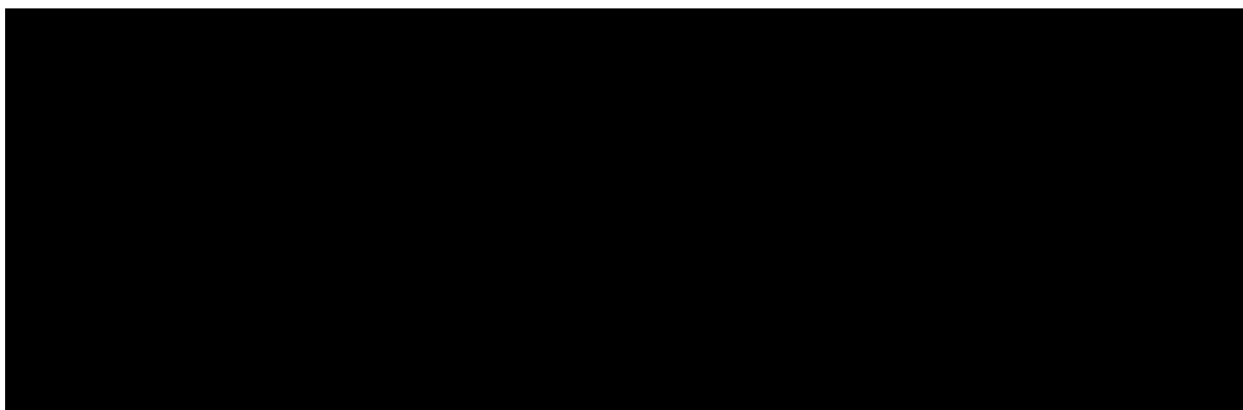
[Redacted]

[Redacted]

Tabela 4. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									

Rycina 3. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.1.2 Odpowiedź na leczenie, ETR

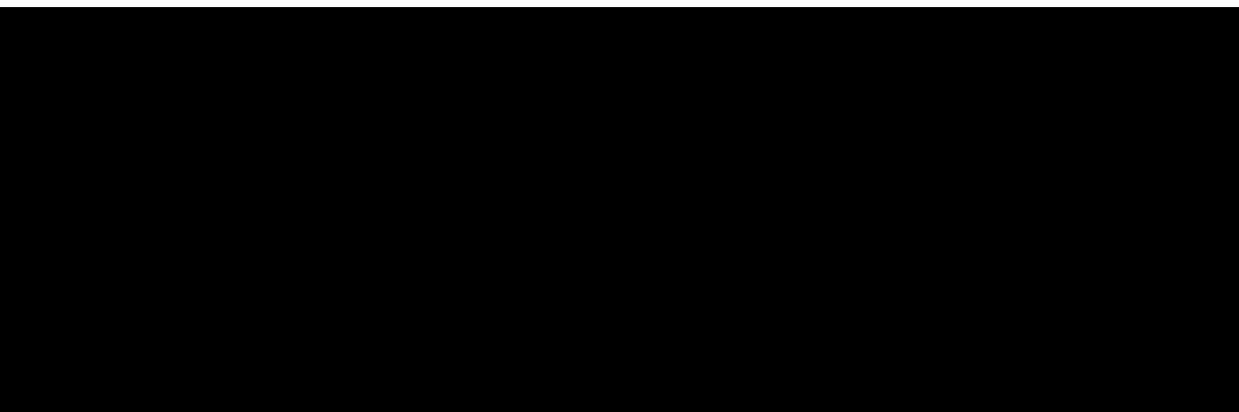
7.1.1.2.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 5. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 4. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



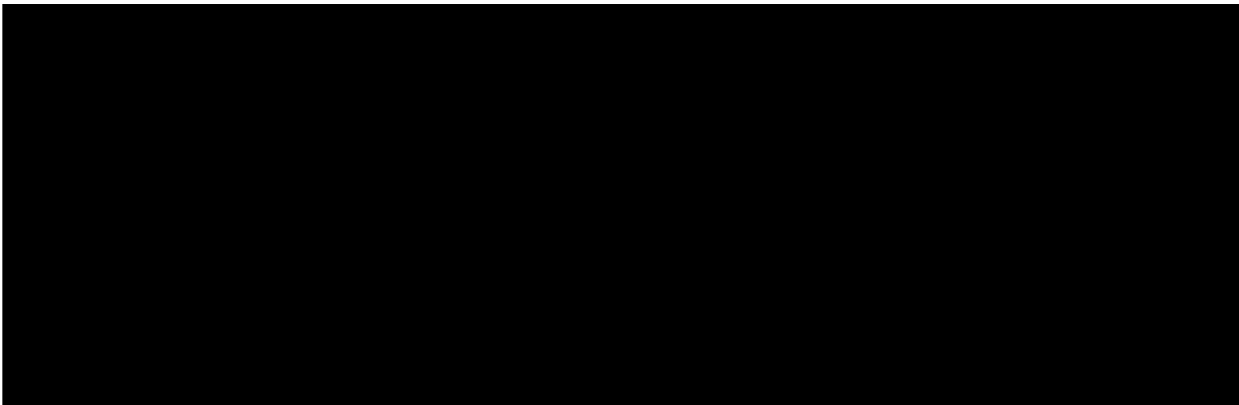
7.1.1.2.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 6. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 5. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.1.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR

7.1.1.3.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 7. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFNα2a vs PegIFNα2b.

Badanie	PegIFNα2a 180 µg/tydz.			PegIFNα2b 1,0-1,5 µg/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rycina 6. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFNα2a vs PegIFNα2b – metaanaliza.

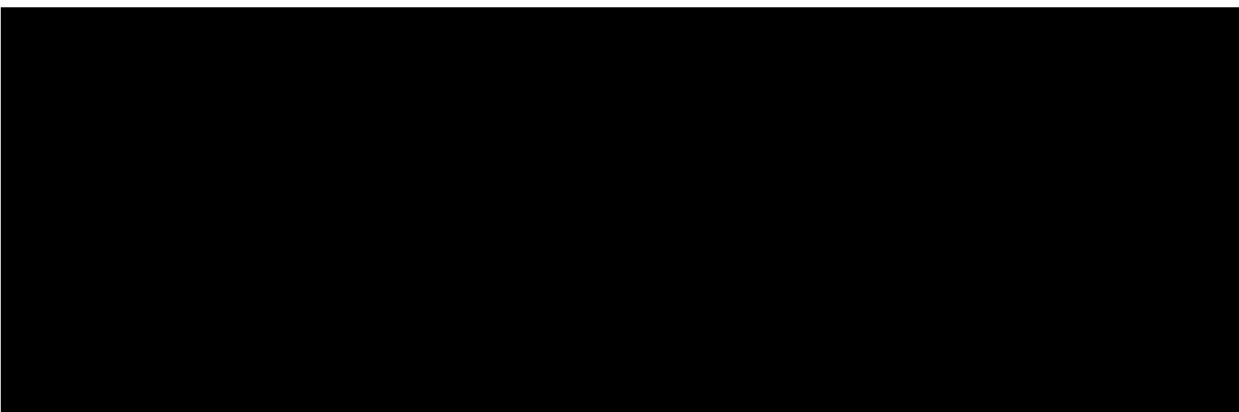
7.1.1.3.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

[Redacted content]

Tabela 8. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 7. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.1.4 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR w zależności od genotypu HCV

7.1.1.4.1 Genotyp 1, 4 HCV

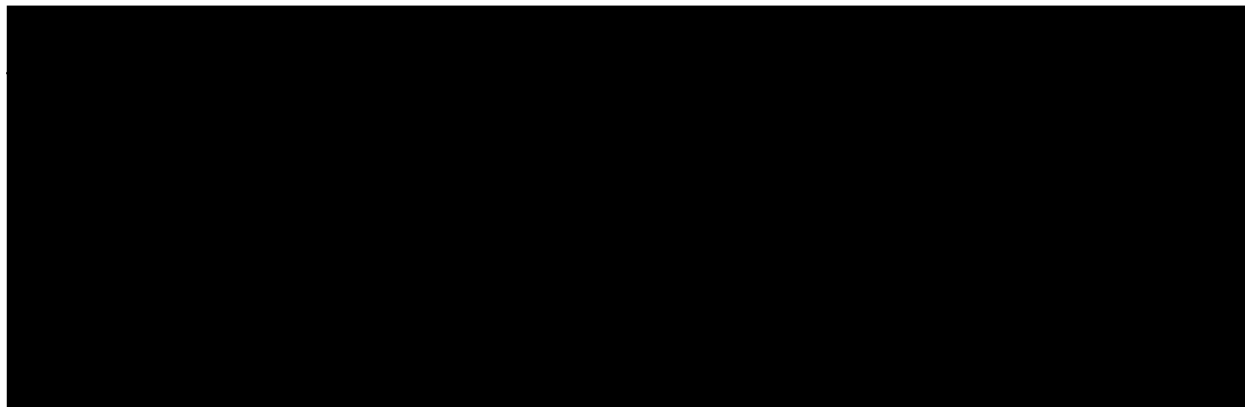
7.1.1.4.1.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

[Redacted content]

Tabela 9. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 8. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



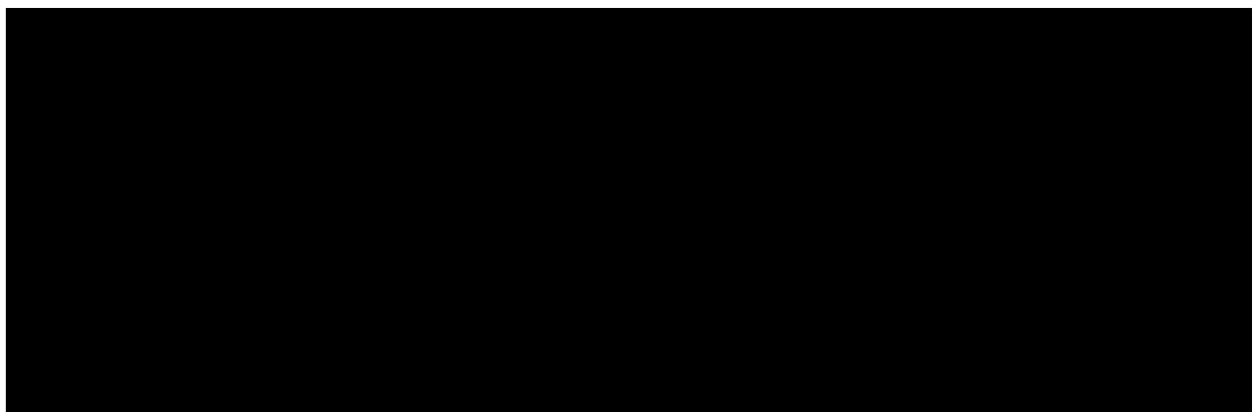
7.1.1.4.1.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.



Tabela 10. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

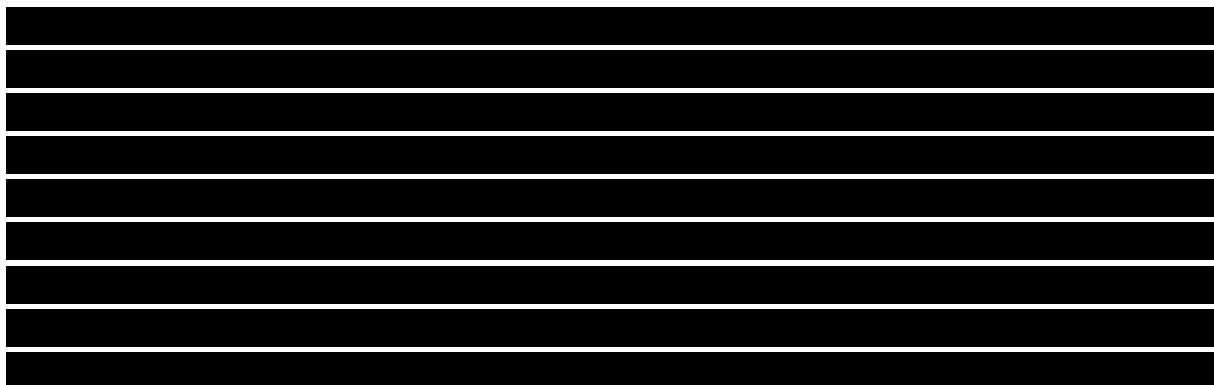
Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 9. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.1.4.2 Genotyp 2, 3 HCV

7.1.1.4.2.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

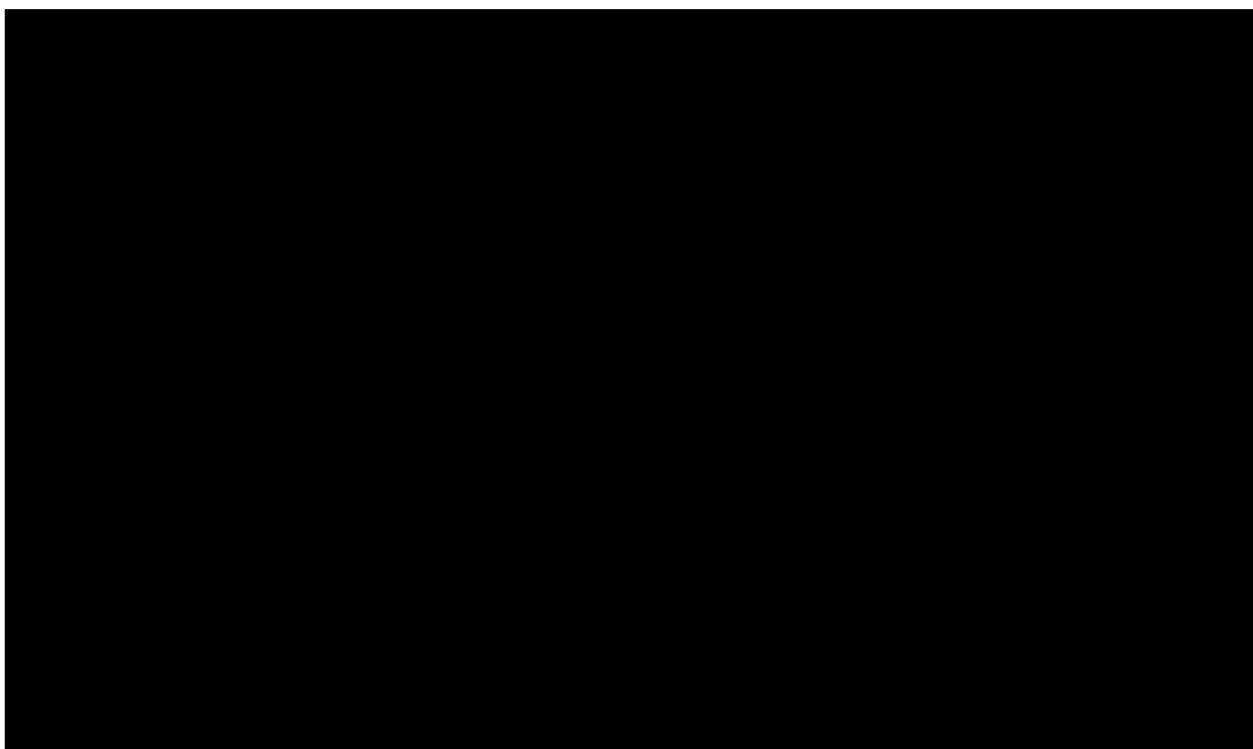


[Redacted text block]

Tabela 11. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 10. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.1.5 Obniżenie miana wirusa



Tabela 12. Średnia zmiana miana wirusa (log IU/mL) podczas 12-tygodniowej terapii.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/kg/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	■	■	■	■	■	■		
■	■	■		■	■		■	■
■	■	■		■	■		■	
■	■	■		■	■		■	

7.1.2 Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych

[Redacted text]

7.1.2.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR

7.1.2.1.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

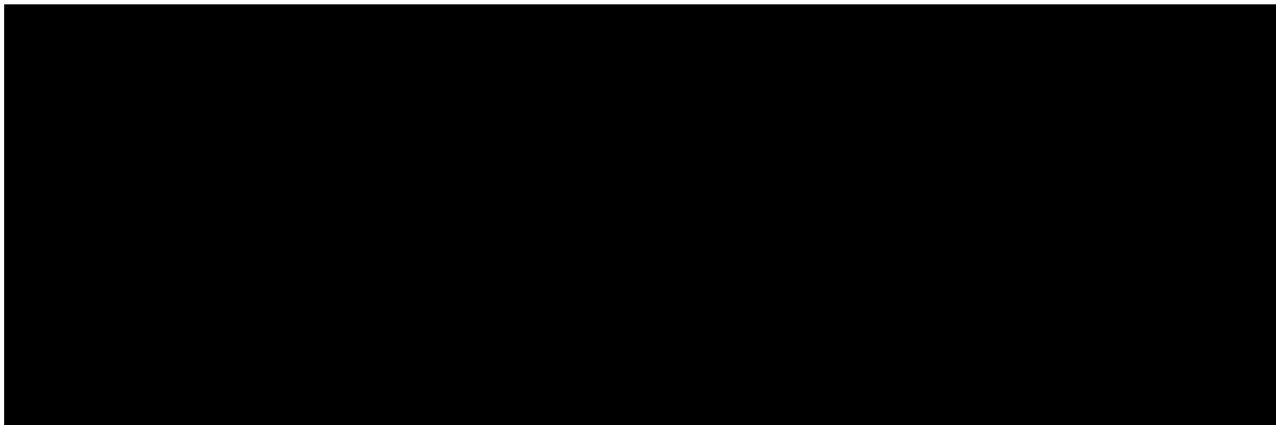
[Redacted text]

Tabela 13. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

Rycina 11. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.



7.1.2.1.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

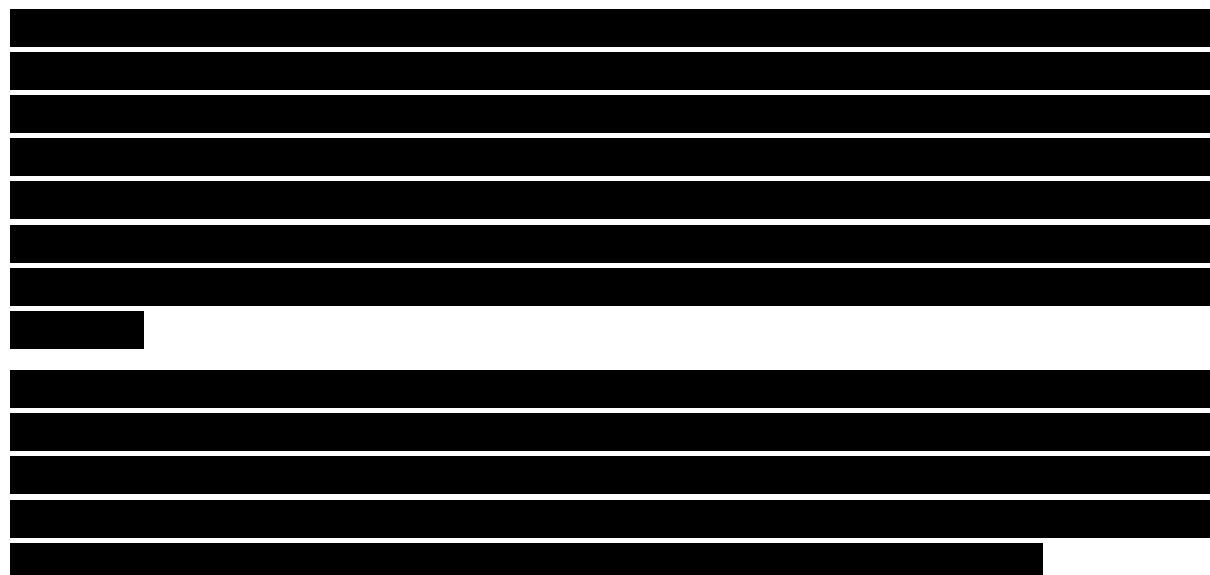
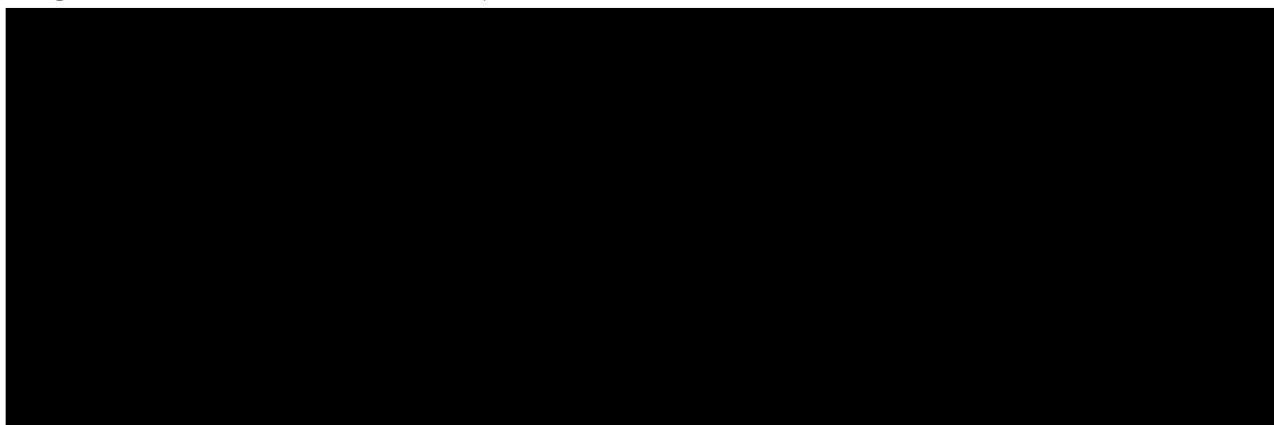


Tabela 14. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFNα2a vs PegIFNα2b w dawce standardowej.

Badanie	PegIFNα2a 180 µg/tydz.			PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 12. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFNα2a vs PegIFNα2b w dawce standardowej.



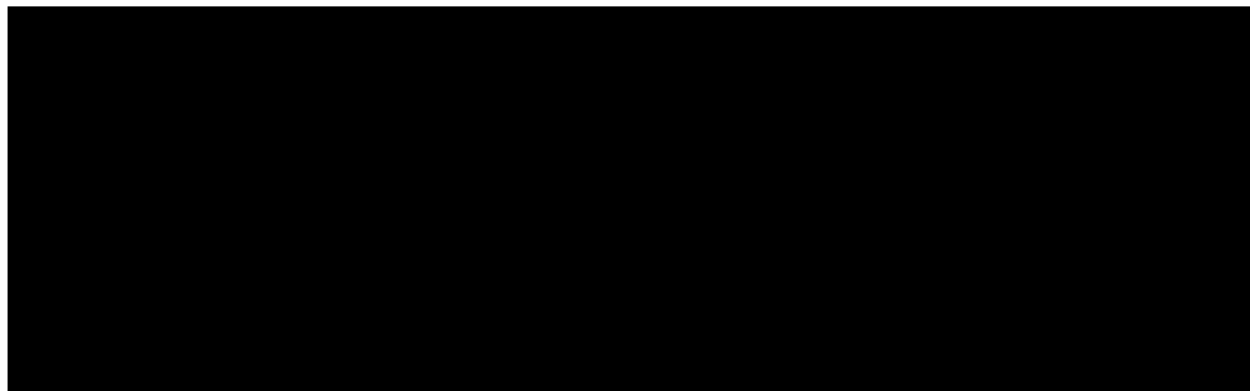
7.1.2.2 Odpowiedź na leczenie, ETR

7.1.2.2.1 PegIFNα2a versus PegIFNα2b 1,0-1,5 µg/kg/tydz.

Tabela 15. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 13. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.1.2.2.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

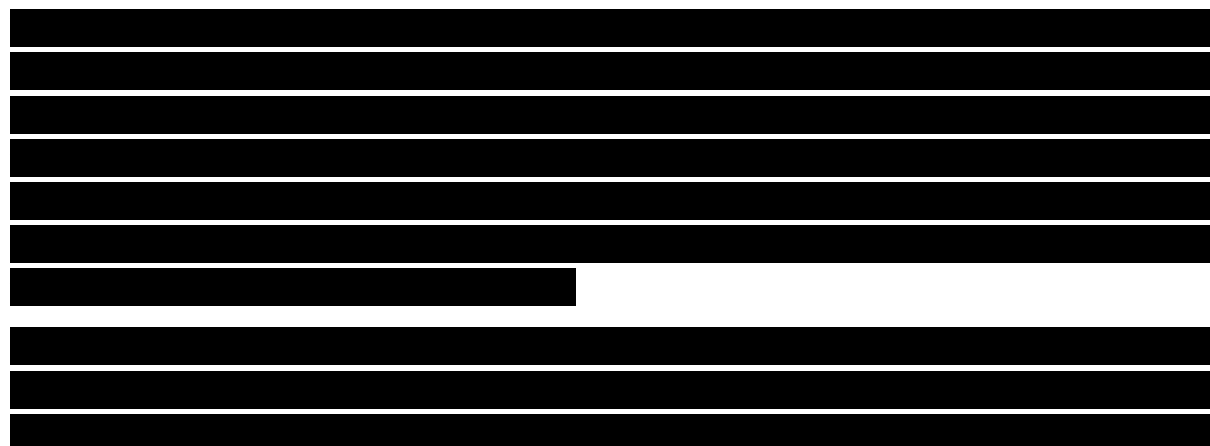
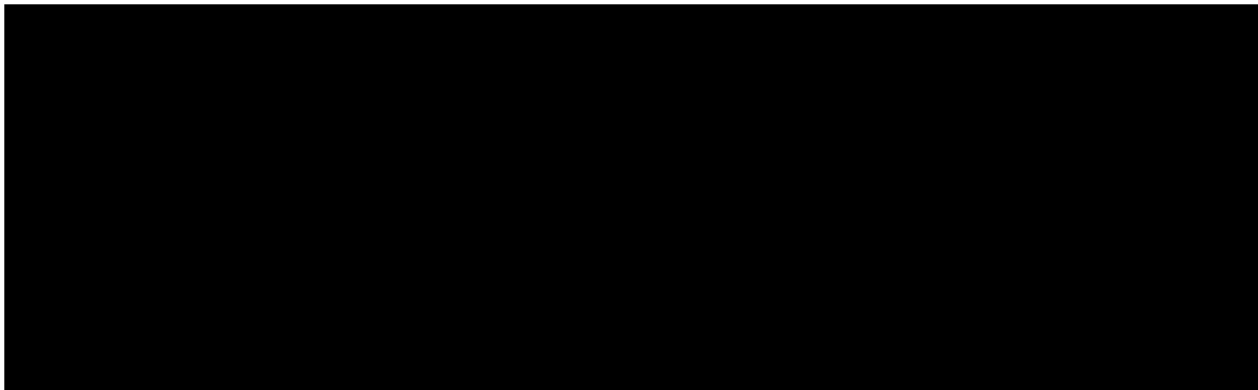


Tabela 16. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rycina 14. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.2.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR

7.1.2.3.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

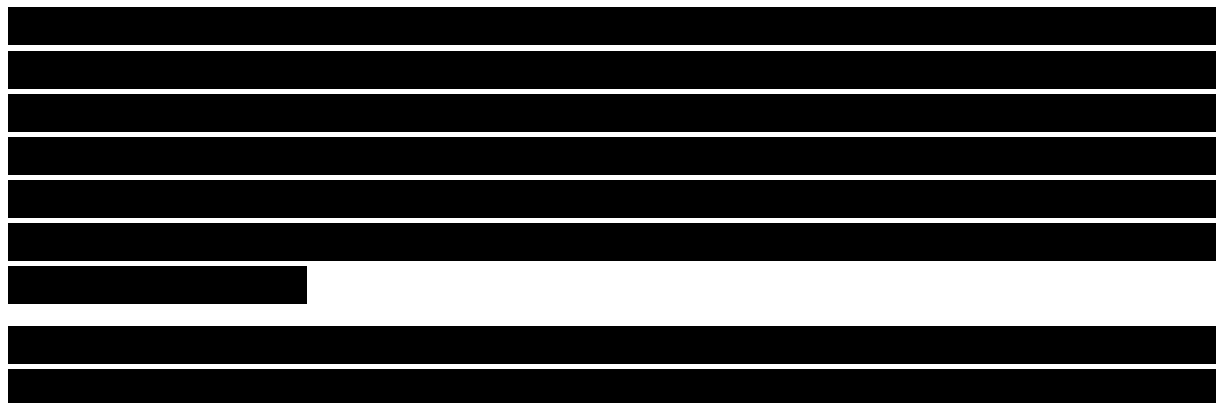
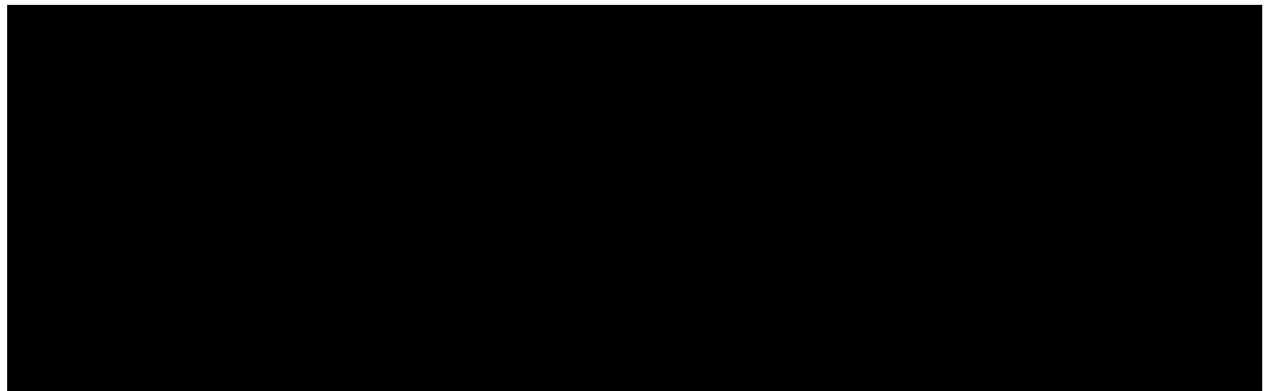


Tabela 17. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 15. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.1.2.3.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.

[Redacted content]

Tabela 18. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 16. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.2.4 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR w zależności od genotypu HCV

7.1.2.4.1 Genotyp 1, 4 HCV

7.1.2.4.1.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.

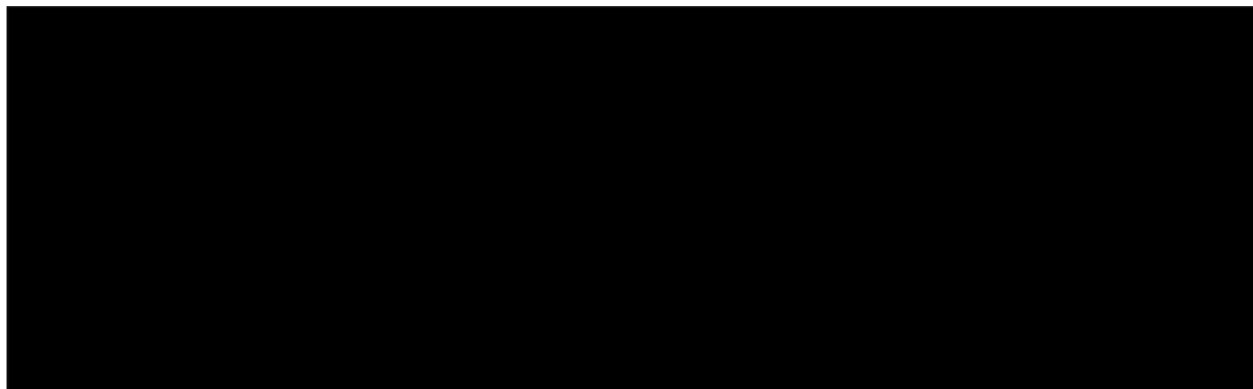
[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 19. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 17. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



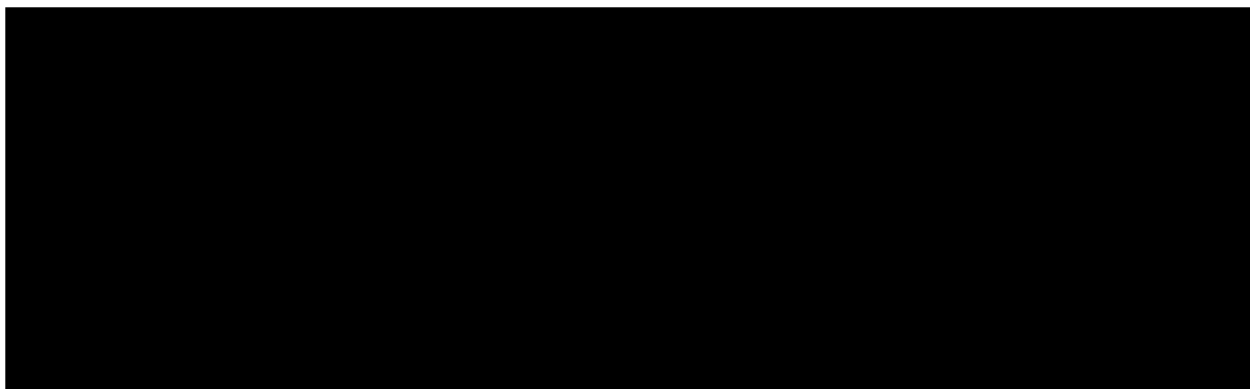
7.1.2.4.1.2 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.



Tabela 20. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

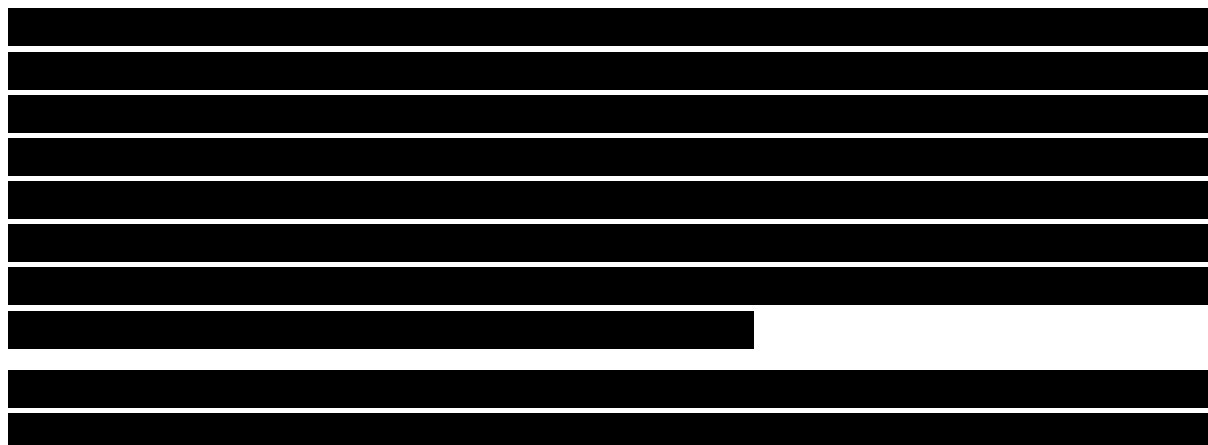
Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)

Rycina 18. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.2.4.2 Genotyp 2, 3 HCV

7.1.2.4.2.1 PegIFN α 2a versus PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.



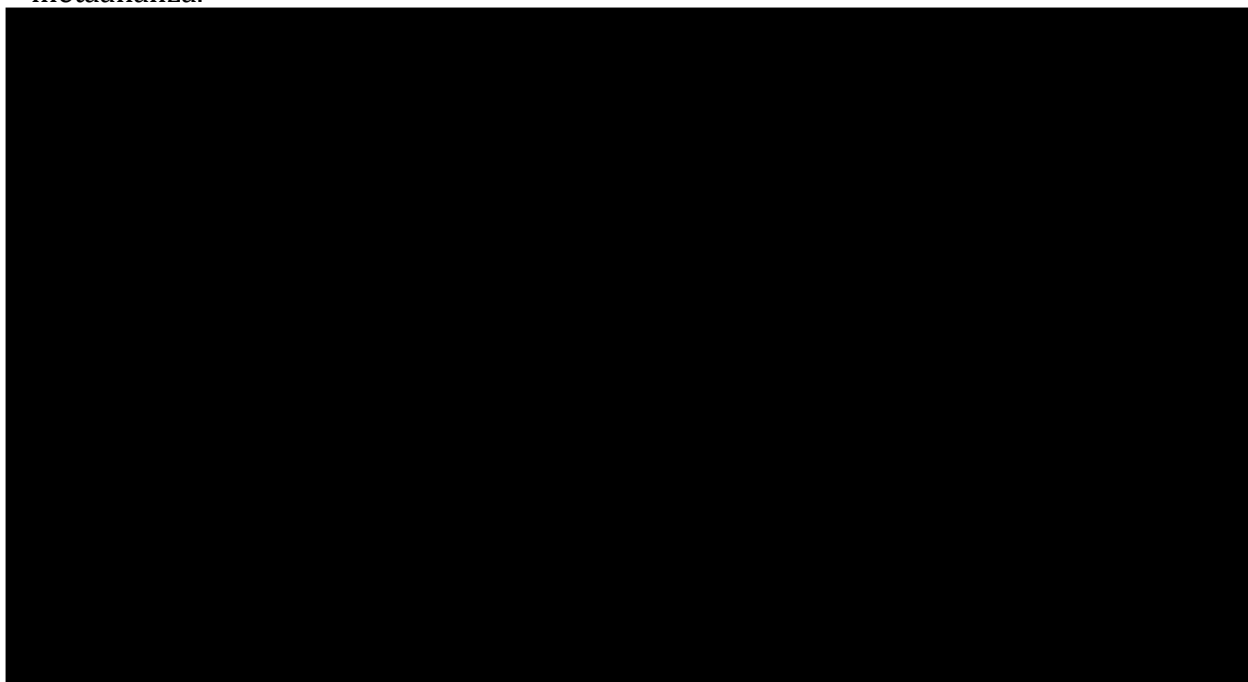
[Redacted text block]

Tabela 21. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).

	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

Rycina 19. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFNα2a vs PegIFNα2b w dawce standardowej (1,5 µg/kg/tydz.) – metaanaliza.



7.1.3 Subpopulacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie interferonem

7.1.3.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna, EVR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22. EVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rycina 20. EVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.1.3.2 Odpowiedź na leczenie, ETR

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 23. ETR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7.1.3.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR

Wyniki badania Scotto2008 wykazały, że w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem, odsetek pacjentów z SVR był porównywalny pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą

otrzymujących peginterferon alfa-2b – patrz tabela 24. Analiza w subpopulacjach pacjentów różniących się genotypem HCV, który wywołał zakażenie wykazała, że w każdej z subpopulacji ryzyko uzyskania SVR było porównywalne pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą otrzymujących peginterferon alfa-2b.

Tabela 24. SVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – badanie Scotto2008.

	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	■	■	■	■	■	■			
	■	■	■	■	■	■			■
■									
	■	■	■	■	■	■			■
	■	■	■	■	■	■			■
	■	■	■	■	■	■			■
	■	■	■	■	■	■			■

7.2 Bezpieczeństwo leczenia

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie, jako jedną grupę traktując pacjentów otrzymujących PegIFN α 2b w dawce 1,5 μ g/kg/tydz. i w niższej niż zalecana dawce 1,0 μ g/kg/tydz.

7.2.1 Działania niepożądane zaobserwowane podczas 12-tygodniowej terapii

Bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b oceniano w badaniu Bruno2004 i w badaniu Di Bisceglie2007 .

7.2.1.1 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 25. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b, 12-tygodniowa terapia.

Di Bisceglie2007	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.1.2 Neutropenia

Częstość występowania neutropenii w badaniu Bruno2004 była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą otrzymujących peginterferon alfa-2b – patrz tabela 26.

Tabela 26. Neutropenia – podczas 12-tygodniowej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Bruno2004	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.1.3 Trombocytopenia

Częstość występowania trombocytopenii w badaniu Bruno2004 była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących peginterferon alfa-2a i grupą otrzymujących peginterferon alfa-2b – patrz tabela 27.

Tabela 27. Trombocytopenia podczas 12-tygodniowej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Bruno2004	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			

7.2.1.4 Inne

[Redacted]

7.2.2 Działania niepożądane zaobserwowane podczas 24-48 tygodniowej terapii

[Redacted]

7.2.2.1 Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii

[Redacted]

[Redacted]

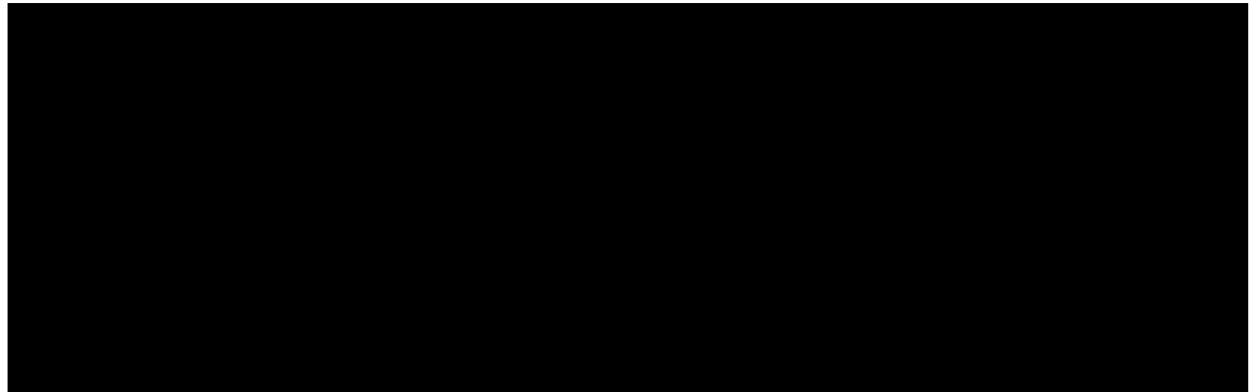
[Redacted]

[Redacted]

Tabela 29. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania podczas pełnej terapii - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 21. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.2 Zgon

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 30. Częstość zgonów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

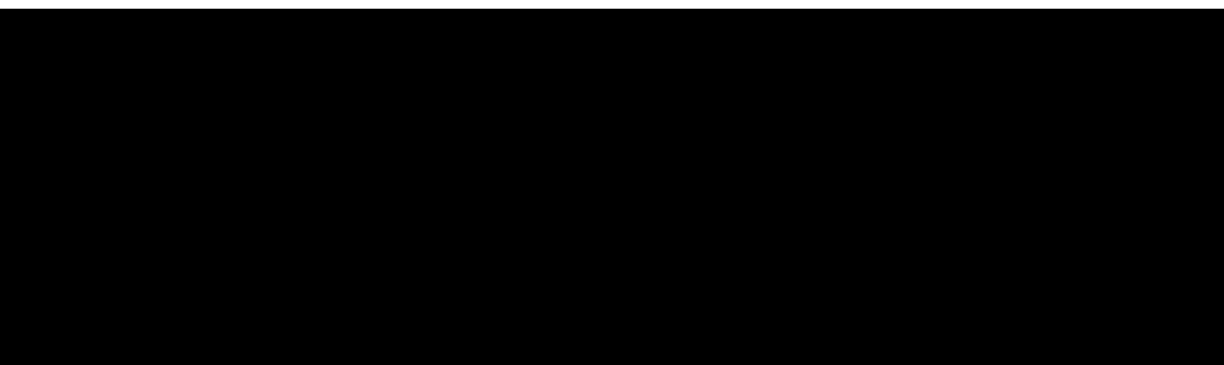
Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			

7.2.2.3 Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem

Tabela 31. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			

Rycina 22. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.4 Ciężkie działania niepożądane

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 32. Ciężkie działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.2.5 Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki peginterferonu

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 33. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 23. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki peginterferonu podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.6 Objawy grypopodobne

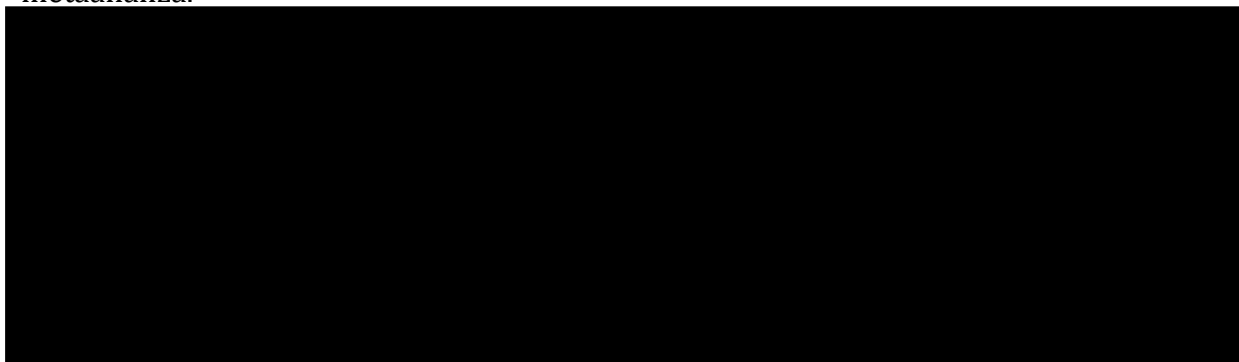
Zarówno w badaniu Scotto2008, jak i w badaniu MIST odsetek pacjentów, u których występowały objawy grypopodobne, był porównywalny pomiędzy grupą otrzymujących PegIFN α 2a i grupą otrzymujących PegIFN α 2b – patrz tabela 34.

Metaanaliza wyników badania Scotto2008 i badania MIST wykazała, że ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych było porównywalne pomiędzy grupą otrzymujących PegIFN α 2a i grupą otrzymujących PegIFN α 2b, RR=1,01; 95%CI: 0,88; 1,14; p=0,93 – patrz rycina 24.

Tabela 34. Objawy grypopodobne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 24. Objawy grypopodobne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.7 Gorączka

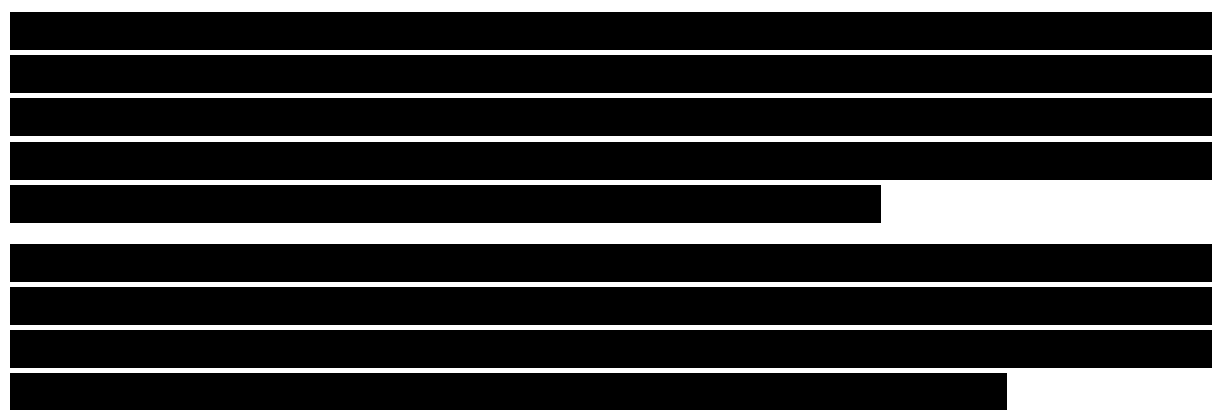


Tabela 35. Gorączka podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

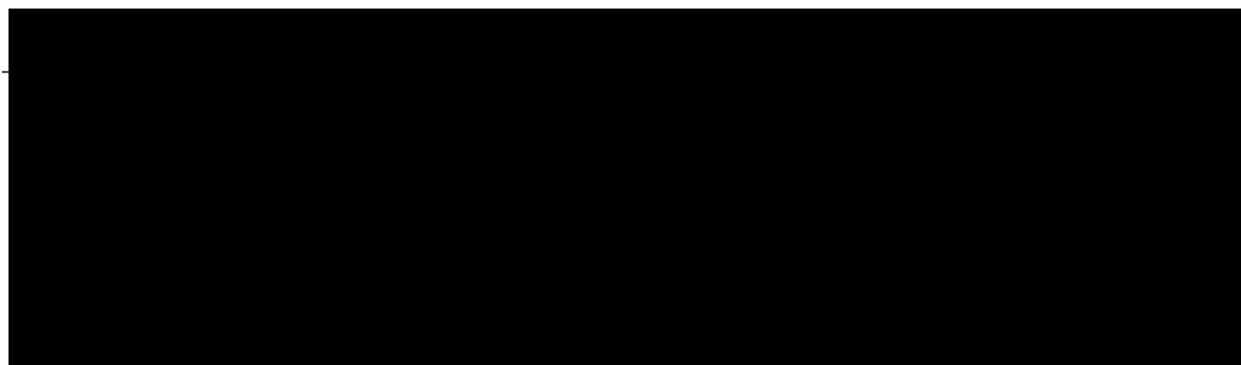
Rycina 25. Gorączka podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.

7.2.2.8 Ból głowy

Tabela 36. Ból głowy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 26. Ból głowy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



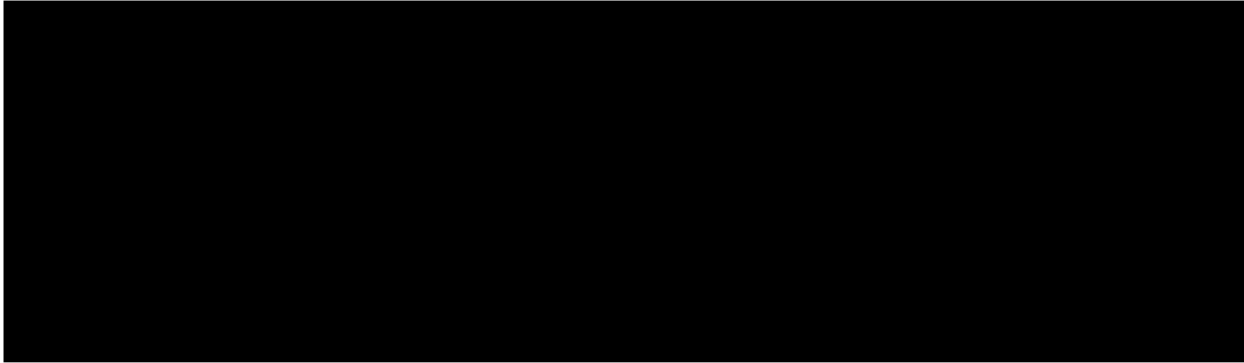
7.2.2.9 Ból mięśni



Tabela 37. Ból mięśni podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 27. Ból mięśni podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza



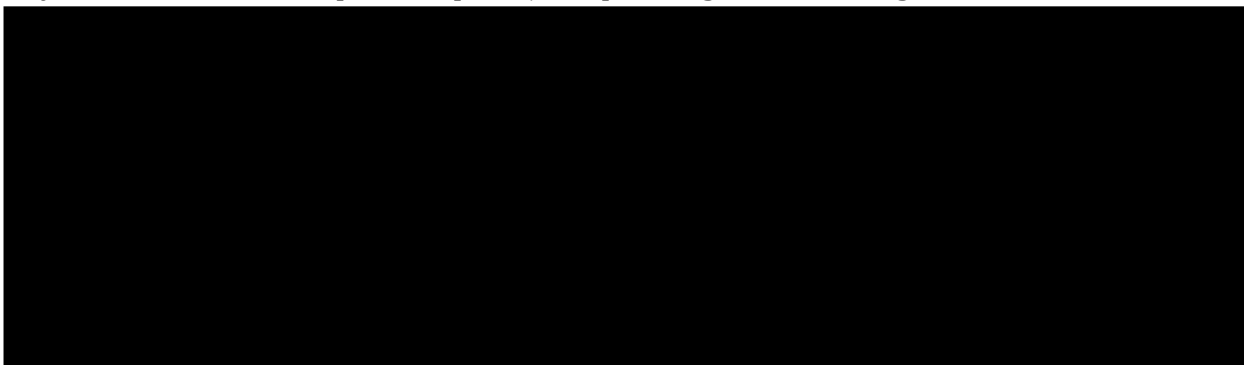
7.2.2.10 Ból stawów



Tabela 38. Ból stawów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 28. Ból stawów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



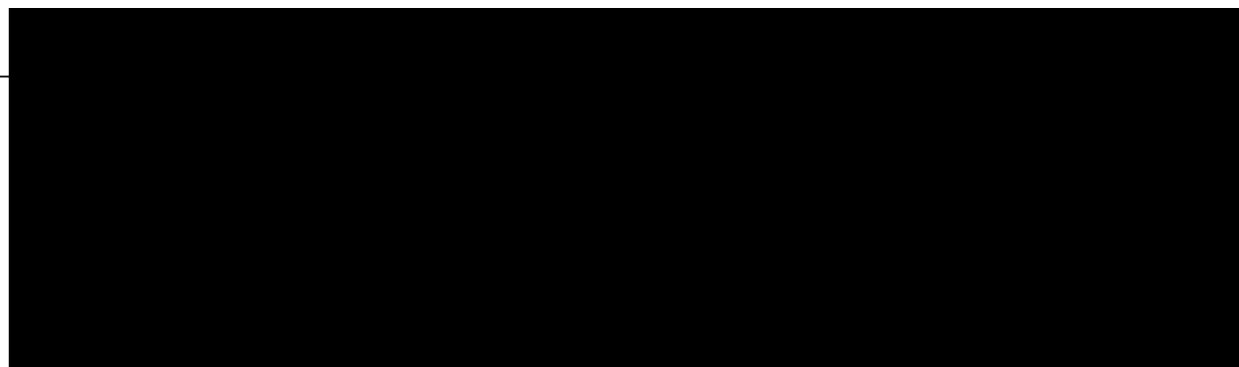
7.2.2.11 Męczliwość

[Redacted text]

Tabela 39. Męczliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Rycina 29. Męczliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.12 Skórne działania niepożądane

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

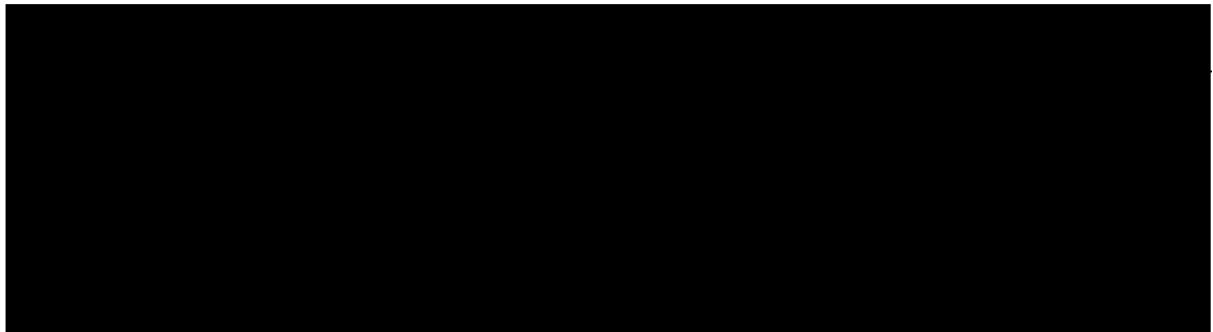
Tabela 40. Skórne działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
Dermatologiczne działania niepożądane									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Rycina 30. Skórne działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



Rycina 31. Świąd podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.13 Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

[Redacted table content]

Tabela 41. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 32. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.

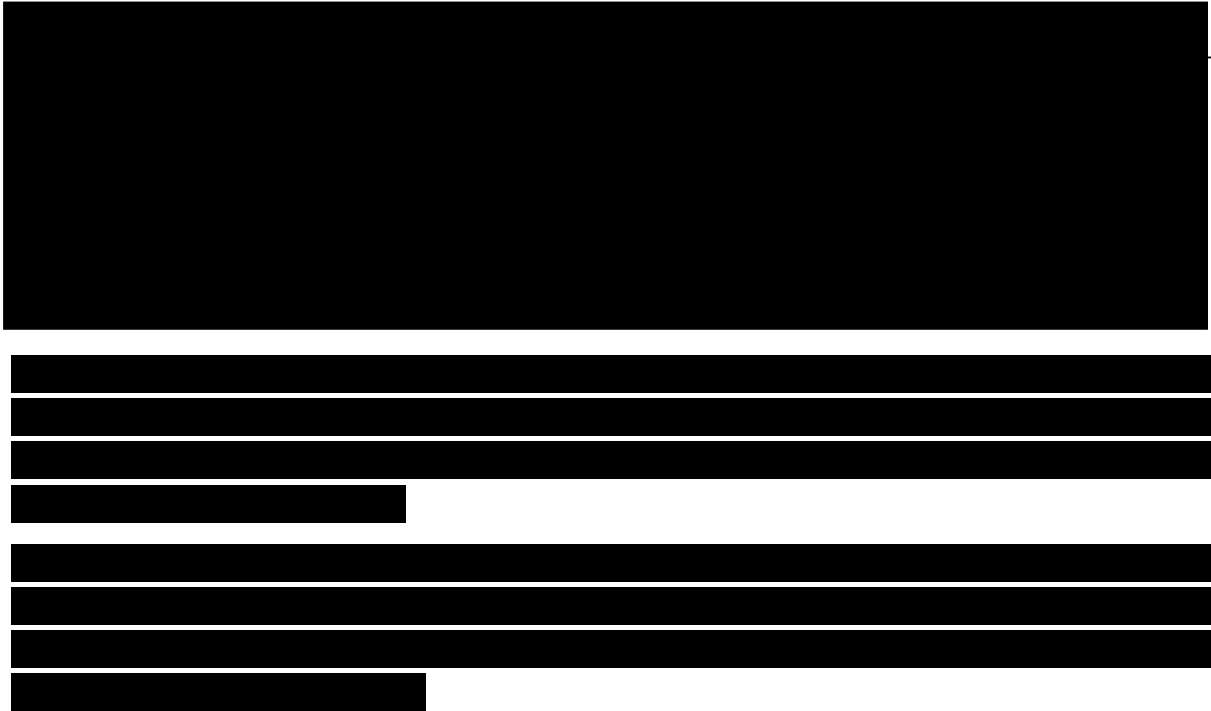
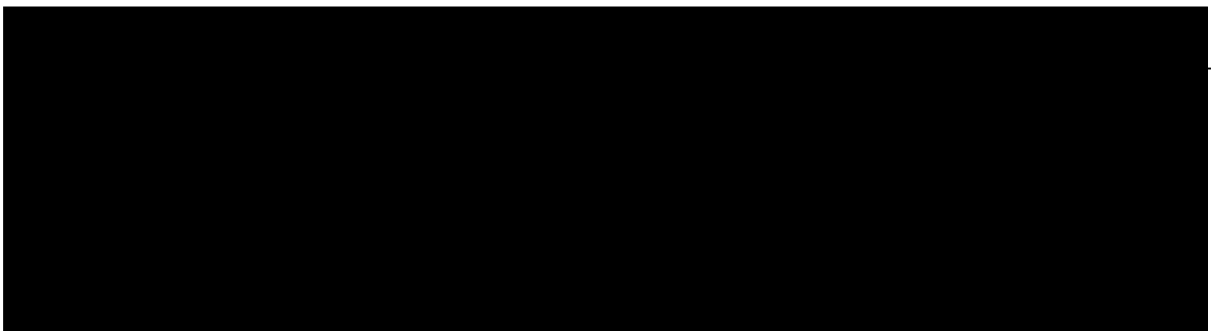


Tabela 42. Nudności podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 33. Nudności podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



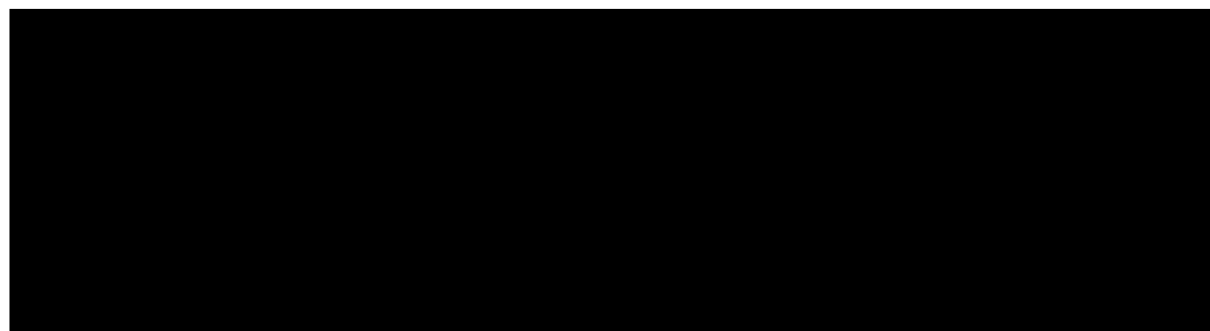
7.2.2.14 Bezsenność

[Redacted content]

Tabela 43. Bezsenność podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 34. Bezsenność podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



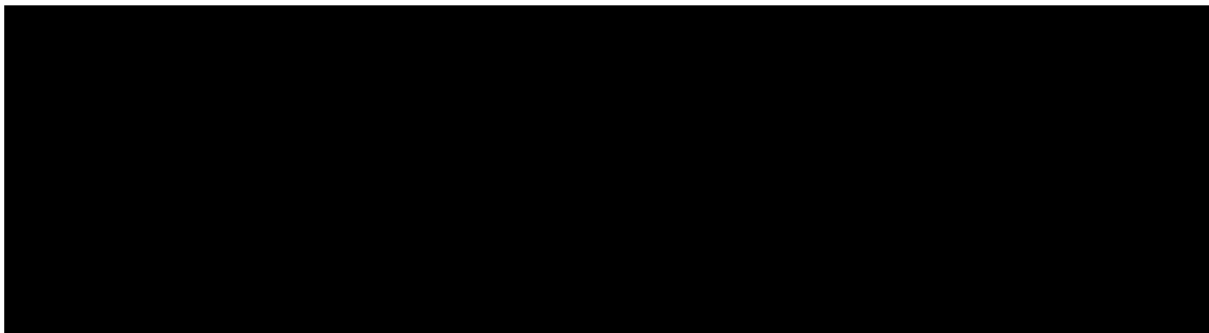
7.2.2.15 Utrata łaknienia

[Redacted content]

Tabela 44. Utrata łaknienia podczas pełnej terapii – PegIFNα2a vs PegIFNα2b.

Badanie	PegIFNα2a 180 µg/tydz.			PegIFNα2b 1,0-1,5 µg/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 35. Utrata łaknienia podczas pełnej terapii – PegIFNα2a vs PegIFNα2b – metaanaliza.



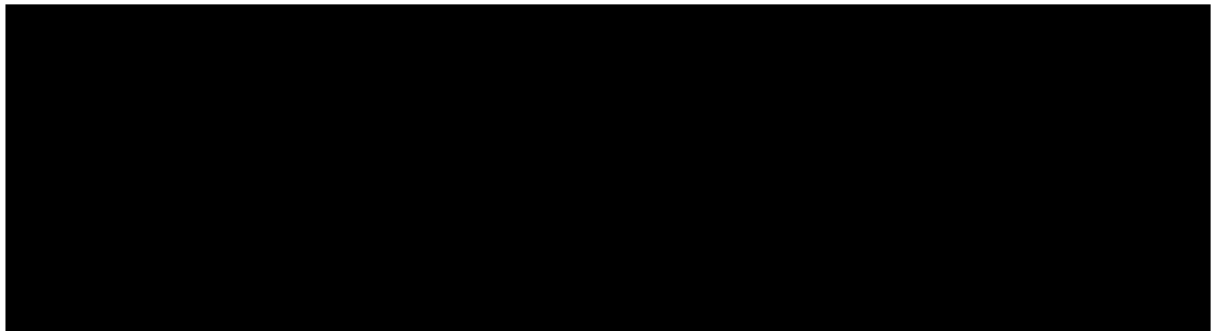
7.2.2.16 Zaburzenia psychiatryczne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 45. Zaburzenia psychiatryczne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 36. Zaburzenia psychiatryczne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



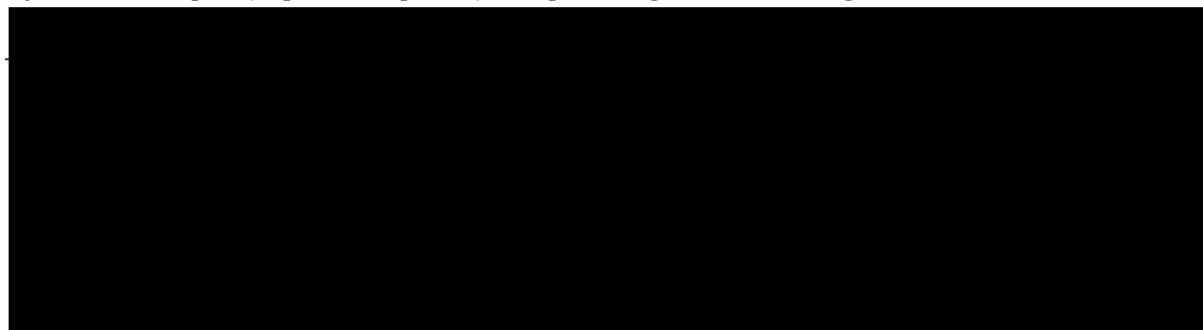
7.2.2.17 Depresja

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 46. Depresja podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 37. Depresja podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



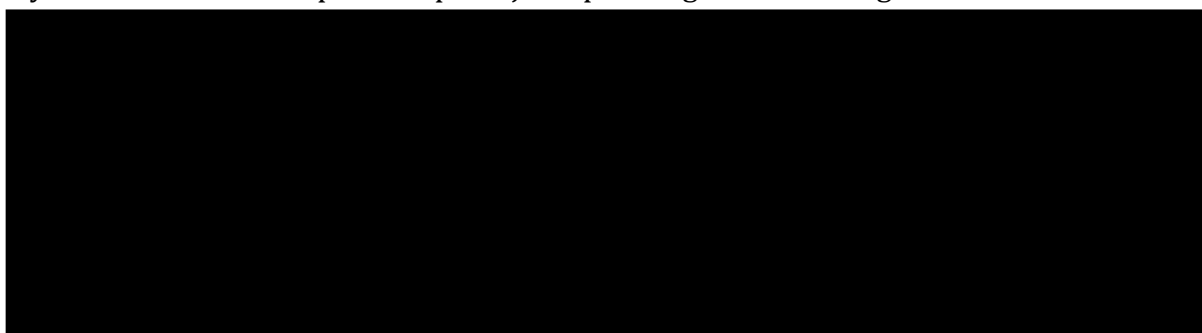
7.2.2.18 Drażliwość

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 47. Drażliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 38. Drażliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.19 Anemia

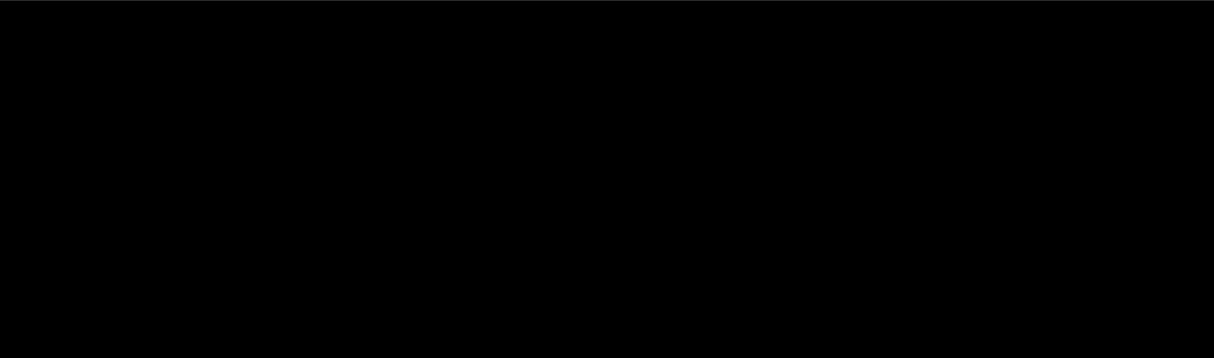
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted]

Tabela 48. Anemia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rycina 39. Anemia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.20 Stosowanie erytropoetyny lub G-CSF

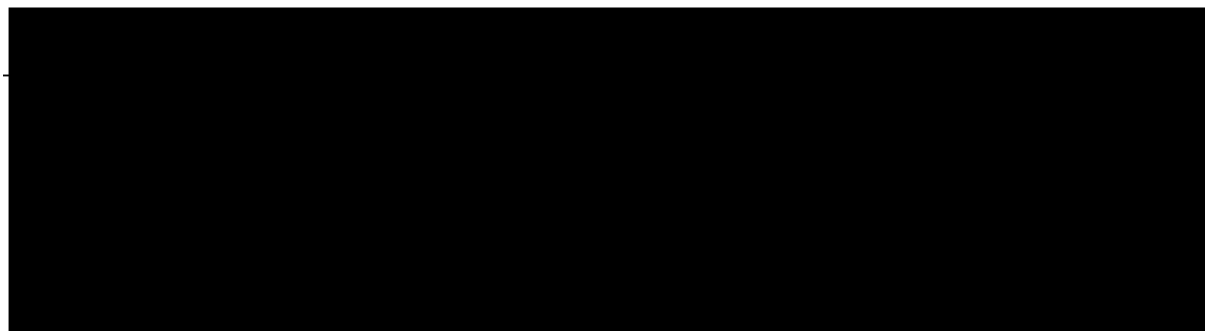
[Redacted]

¹¹ W badaniu Neri2006 oceniano zmniejszenie poziomu hemoglobiny <8,5 g/dL.

Tabela 49. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 40. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



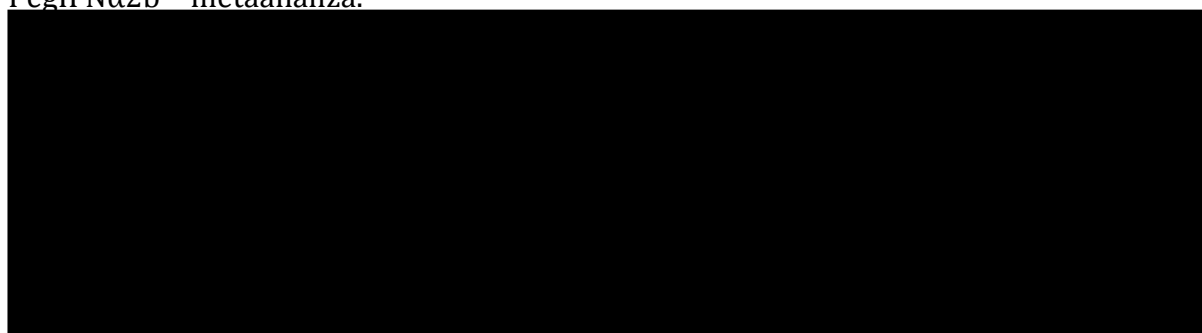
7.2.2.21 Zaburzenia czynności tarczycy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 50. Zaburzenia czynności tarczycy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 41. Zaburzenia czynności tarczycy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.22 Trombocytopenia

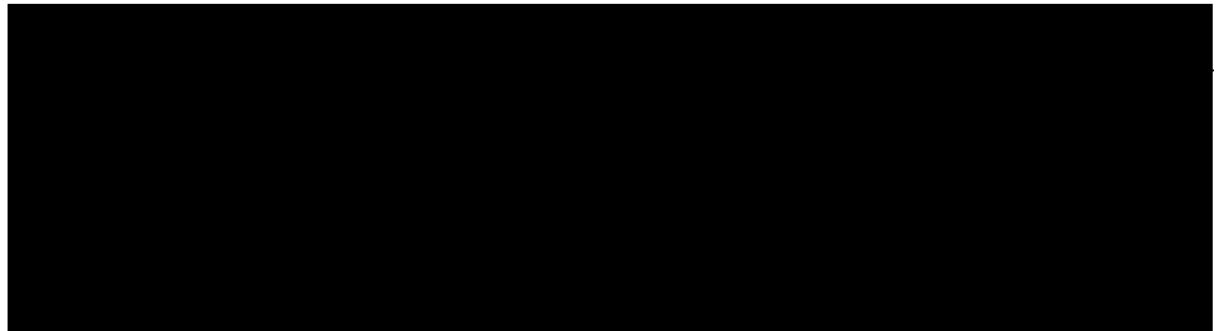


¹² Nadczynność tarczycy.

Tabela 51. Trombocytopenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 42. Trombocytopenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.23 Neutropenia

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 52. Neutropenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 43. Neutropenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.



7.2.2.24 Inne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 53. Inne działania niepożądane zaobserwowane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Badanie	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
	N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cd. Tabela 53. Inne działania niepożądane zaobserwowane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.

Działania niepożądane		PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.			PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.			RR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
		N	n	%	N	n	%			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

[Redacted text block containing the main body of the discussion and limitations section, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted]

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.3 Wyniki innych analiz

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

8.4 Siła dowodów

[Redacted text block]

8.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych

[Redacted text block]

[Redacted]

9 Podsumowanie i wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 54. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 7 października 2010 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 55. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – 8 października 2010 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

BADANIA WTÓRNE

Awad2010

Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Glud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1176-84.

Alavian2010

Alavian S.M. Behnava B. Tabatabaei S.V. The comparative efficacy and safety of peginterferon Alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: A meta-analysis. *Hepatitis Monthly* (2010) 10:2 (121-131).

BADANIA PIERWOTNE

IDEAL

Pełne publikacje

McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: Determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* (2008) 15:7 (475-481).

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):580-93. Epub 2009 Jul 22.

Toyoda H, Kumada T. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: '2b or not 2b (= 2a), that is the question'. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Dec;10(17):2845-57.

Harrison S.A. Rossaro L. Hu K.-Q. Patel K. Tillmann H. Dhaliwal S. Torres D.M. Koury K. Goteti V.S. Noviello S. Brass C.A. Albrecht J.K. McHutchison J.G. Sulkowski M.S. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* (2010) 52:3 (864-874).

Abstrakty konferencyjne

Poordad, M. S. Sulkowski, J. G. McHutchison, B. R. Bacon, J. McCone, J.M. Vierling, S. Noviello, N. Boparai, J. K. Albrecht, Clifford A. High correlation between week 4 and week 12 as the definition for null response to Peginterferon alfa (PEG) plus ribavirin (R) therapy: results from the IDEAL trial. *Brass. HEPATOLOGY* (2010) 52, AASLD ABSTRACTS (Abstract: 797).

M. Sulkowski, J.M. Vierling, K. A. Brown, S. L. Flamm, P. Kwo, K. D. Mullen, T. D. Box, W. M. Cassidy, M. J. Ryan, M. P. Pauly, S. N. Joshi, D. R. Nelson, R. M. Strauss, T. D. Boyer, F. Poordad, M. Kugelmas, F. Nunes, N. Ravendhran, C. I. Smith, E.t Godofsky, A. Reuben, M. L. Shiffman, W. Deng, S. Noviello, J. K. Albrecht, J. G. McHutchison. Probability of sustained virologic response (SVR) is associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with Peginterferon (peg) plus ribavirin (rbv): results of the IDEAL trial. *Hepatology* (2008) 48, AASLD ABSTRACTS (Abstract: 1868).

M. Sulkowski, M. Shiffman, N. Afdhal, R. Reddy, J. McCone, W. Lee, S. Herrine, S. Harrison, W. Deng, C. Brass, K. Koury, S. Noviello, J. Albrecht, J. McHutchison. Hemoglobin decline is associated with SVR among HCV genotype 1-infected persons treated with peginterferon (PEG)/ribavirin (RBV): analysis from the IDEAL study. *Journal of Hepatology* (2009) 50, EASL abstract 126.

M. Sulkowski, E. Lawitz, M.L. Shiffman, A.J. Muir, G. Galler, J. McCone, L. Nyberg, W.M. Lee, R. Ghalib, E. Schiff, J. Galati, B. Bacon, M. Davis, P. Mukhopadhyay, S. Noviello, L. Pedicone, J. Albrecht, J. McHutchison. Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) Phase IIIb study. *Journal of Hepatology* (2008) 48, EASL abstract 991.

MIST

Petne publikacije

Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):108-15. Epub 2009 Sep 18.

Abstrakty konferencyjne

Prati G.M. Rumi M. Aghemo A. D'Ambrosio R. De Nicola S. Colombo M. The influence of liver fibrosis on the outcome of pegylated interferon and ribavirin anti-HCV therapy: A sub-analysis of the MIST study. *Hepatology* (2009) 50 AASLD ABSTRACTS (Abstract 818, 687A).

M. Rumi, A. Aghemo¹, G. M. Prati, R. D'Ambrosio, M. F. Donato, A. Russo, N. Cerami, R. Soffredini, M. Colombo. Randomized study comparing Peginterferonalfa2a plus ribavirin

and peginterferon alfa2b plus ribavirin in naive patients with chronic hepatitis c: final results of the milan safety tolerability (MIST) study. Hepatology (2008) 48, AASLD ABSTRACTS (Abstract 212).

A. Aghemo, M. Rumi, G. M. Prati, R. D'Ambrosio, S. De Nicola, M. Colombo. Lack of alanine aminotransferase normalization in patients with an anti-HCV virological response during pegylated interferon and ribavirin therapy: a sub-analysis of the MIST study. Hepatology (2009) 50, AASLD ABSTRACTS (Abstract 36, 319A).

Ascione2010

Pełne publikacje

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):116-22. Epub 2009 Oct 20.

Abstrakty konferencyjne

A. Ascione, M. De Luca, M.T. Tartaglione, F. Lampasi, A. Galeota Lanza, F.P. Picciotto, G.G. Di Costanzo, G. Leandro. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naive patients with chronic hepatitis c virus infection: results of a prospective randomised trial. Journal of Hepatology (2008) 48, EASL abstract 990.

Sporea2006

Pełne publikacje

Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. J Gastrointest Liver Dis. 2006 Jun;15(2):125-30.

Yenice2006

Pełne publikacje

Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Turk J Gastroenterol. 2006 Jun;17(2):94-8.

Di Bisceglie2007

Pełne publikacje

Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2007 Oct;14(10):721-9.

Bruno2004

Pełne publikacje

Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patrino S, Maiocchi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther.* 2004 Aug;9(4):491-7.

Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, Torriani F, Maiocchi L, Patrino S, Bellomi F, Filice G, Antonelli G. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):369-76.

Neri2006

Pełne publikacje

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). Date of Publication: 2006.

Scotto2008

Pełne publikacje

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res.* 2008 Oct;28(10):623-9.

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs.* 2008;68(6):791-801.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Badanie	Przyczyny wykluczenia
Angelico2009	Angelico F. Francioso S. Del Ben M. Feole K. Carbone M. Pignatelli P. Violi F. Angelico M. Clinical trial: Low plasma cholesterol and oxidative stress predict rapid virological response to standard therapy with peginterferon and ribavirin in HCV patients. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> (2009) 30:5 (444-451).	Nie RCT.
Berenguer2009	Berenguer J. Gonzalez-Garcia J. Lopez-Aldeguer J. Von-Wichmann M.A. Quereda C. Hernando A. Sanz J. Tural C. Ortega E. Mallolas J. Santos I. Miralles P. Montes M.L. Bellon J.M. Esteban H. Pegylated interferon (alpha)2a plus ribavirin versus pegylated interferon (alpha)2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> (2009) 63:6 (1256-1263).	Nie RCT.
Fung2008	Fung J. Lai C.-L. Hung I. Young J. Cheng C. Wong D. Yuen M.-F. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: Response to pegylated interferon and ribavirin. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2008) 198:6 (808-812).	Nie RCT.
Grebely2007	Grebely J. Genoway K. Khara M. Duncan F. Viljoen M. Elliott D. Raffa J.D. DeVlaming S. Conway B. Treatment uptake and outcomes among current and former injection drug users receiving directly observed therapy within a multidisciplinary group model for the treatment of hepatitis C virus infection. <i>International Journal of Drug Policy</i> (2007) 18:5 (437-443). Hepatitis C prevention and care for injecting drug users, Book Series	Nie RCT.
Mangia2008	Mangia A. Minerva N. Bacca D. Cozzolongo R. Ricci G.L. Carretta V. Vinelli F. Scotto G. Montalto G. Romano M. Cristofaro G. Mottola L. Spirito F. Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. <i>Hepatology</i> (2008) 47:1 (43-50).	Pacjentów randomizowano do grup różniących się czasem trwania terapii (w poszczególnych grupach pacjenci otrzymywali peginterferon alfa 2a i peginterferon alfa 2b, brak wyników pozwalających na porównanie obu leków).
Srivastava2005	Srivastava S. Bertagnolli M. Lewis J.H. Sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in African Americans: Results in treatment-naive patients in a university liver clinic. <i>Journal of the National Medical Association</i> (2005) 97:12 (1703-1707).	Nie RCT.

Tsang2010	Tsang O.T.-Y. Zee J.S.-T. Chan J.M.-C. Li R.S.-T. Kan Y.-M. Li F.T.-W. Lo F.-H. Chow D.A. Cheung K.W.-L. Chan K.-H. Yeung Y.-W. Ng F.-H. Li M.K.-K. Kwan W.-K. Lai T.S.-T. Chronic hepatitis C genotype 6 responds better to pegylated interferon and ribavirin combination therapy than genotype 1. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> (2010) 25:4 (766-771).	Nie RCT.
Shmid2005	Schmid M. Kreil A. Jessner W. Homoncik M. Datz C. Gangl A. Ferenci P. Peck-Radosavljevic M. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon (alpha) mono and combination therapy regiment. <i>Gut</i> (2005) 54:7 (1014-1020).	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Jessner2008	Jessner W. Gschwantler M. Formann E. Gurguta C. Watkins-Riedel T. Wrba F. Ferenci P. Very early viral kinetics on interferon treatment in chronic hepatitis C virus genotype 4 infection <i>Antiviral Therapy</i> (2008) 13:4 (581-589). Date of Publication: 2008.	Brak wyników dla pacjentów otrzymujących peginterferon alfa 2b.
Andare2006	Andrade RJ, González FJ, Vázquez L, Cilveti A, Camargo R, García-Cortés M, Martos-VanDussen JV, Rosón P, Lucena MI, Clavijo E. Vascular ophthalmological side effects associated with antiviral therapy for chronic hepatitis C are related to vascular endothelial growth factor levels. <i>Antivir Ther.</i> 2006;11(4):491-8.	Brak punktów końcowych odpowiadających schematowi PICO, który przyjęto w opracowaniu.
HALT-C	Lindsay K.L. Morishima C. Wright E.C. Dienstag J.L. Shiffman M.L. Everson G.T. Lok A.S.F. Bonkovsky H.L. Lee W.M. Morgan T.R. Ghany M.G. Blunted Cytopenias and Weight Loss: New Correlates of Virologic Null Response to Retreatment of Chronic Hepatitis C. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> (2008) 6:2 (234-241) RECORD 500	Brak grupy otrzymujących PegIFN α b.
Lee2010	Lee S. Kim I.H. Kim S.H. Kim S.W. Lee S.O. Lee S.T. Kim D.G. Lee C.S. Choi C.S. Cho E.Y. Kim H.C. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-(alpha)(2a) plus ribavirin versus pegylated interferon-(alpha)(2b) plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients. <i>Intervirology</i> (2010) 53:3 (146-153).	Nie RCT.
Foster2010	Foster G.R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: Pharmacological and clinical differences between peginterferon-(alpha)-2a and peginterferon-(alpha)-2b <i>Drugs</i> (2010) 70:2 (147-165)	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Laguno2010	Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Pérez I, Tural C, Martínez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. <i>Hepatology</i> . 2009 Jan;49(1):22-31.	Populacja pacjentów z koinfekcją HIV HCV.
COMPARE	Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, Bordens R, Cullen C, Harvey J, Laughlin M. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). <i>J Hepatol</i> . 2006 Aug;45(2):204-13. Epub 2006 Apr 18.	Zbyt krótki okres obserwacji (8 tygodni).
Shimada2009	Shimada N, Ika M, Dobashi A, Toyama Y, Nomura N, Toda G, Tsubota A, Yoshizawa K, Abe H, Aizawa Y. Early virological response to peginterferon (alpha)-2a plus ribavirin and peginterferon (alpha)-2b plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients infected with genotype 1b. <i>Acta Hepatologica Japonica</i> (2009) 50:10 (584-587).	Artykuł w języku japońskim.



Aneks 4. Ocena jakości badań

IDEAL					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

MIST					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

Ascione2010					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Di Bisceglie2007					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Neri2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Peginterferon α -2a (Pegasys®) i peginterferon α -2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C

Yenice2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

Bruno2004					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]					

Sporea2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]					

[REDACTED]

Scotto2008

Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Charakterystyka		IDEAL			Di Bisceglie2007		Sporea2006	
		PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.
Liczba pacjentów		1035	1016	1019	189	191	58	58
Wiek [średnia (SD)]		47,6 (8,2)	47,5 (8,1)	47,5 (7,8)	46,9 (0,52) ¹³	48,4 (0,56)	49,4 (10,1)	50,9 (8,8)
Waga [średnia (SD)]		82,8 (16,6)	83,4 (15,8)	84,0 (16,5)	86,5 (1,34) ¹³	85,4 (1,32)	-	-
Mężczyźni [n (%)]		613 (59,2)	607 (59,7)	613 (60,2)	121 (64,0)	136 (71,2)	21 (36,2)	14 (24,1)
Rasa [n (%)]	Biała	733 (70,8)	724 (71,3)	732 (71,8)	131 (69,3)	138 (72,3)	-	-
	Czarna	200 (19,3)	187 (18,4)	183 (18,0)	40 (21,2)	31 (16,2)	-	-
	Latynoska	66 (6,4)	68 (6,7)	79 (7,8)	-	-	-	-
	Inna	36 (3,5)	37 (3,6)	25 (2,5)	18 (9,5)	22 (11,5)	-	-
Podwyższone ALT [n (%)]		842 (81,4)	815 (80,2)	822 (80,7)	124 (65,6)	141 (73,8)	-	-
HCV RNA	log (IU/ml) [średnia (SD)]	6,34 (0,64)	6,32 (0,70)	6,32 (0,69)	6,5 (0,03) ¹³	6,5 (0,03)	1,20 (0,43) ¹⁴	1,38 (1,85)
	>600 000 IU/ml log (IU/ml) [n (%)]	852 (82,3)	830 (81,7)	836 (82,0)	-	-	-	-
Poziom zwłóknienia F3 lub F4 [n (%)]		110 (10,6)	107 (10,5)	111 (10,9)	28 (14,8) ¹⁵	29 (15,2)	1,1 (0,98) ¹⁶	1,6 (1,4)
Steatoza [n (%)]	0	373 (36,0)	353 (34,7)	391 (38,4)	-	-	-	-
	>0 i \leq 5%	457 (44,2)	464 (45,7)	450 (44,2)	-	-	-	-
	>5%	142 (13,7)	154 (15,2)	139 (13,6)	-	-	-	-
	Brak danych	63 (6,1)	45 (4,4)	39 (3,8)	-	-	-	-

¹³ Średnia (SE).

¹⁴ MIU/ml [średnia (SD)].

¹⁵ Marskość wątroby [n (%)].

¹⁶ Stopień zwłóknienia [średnia (SD)].

Charakterystyka		Scotto2008		Ascione2010		MIST	
		PegIFNα2a 180 µg/tydz.	PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.	PegIFNα2a 180 µg/tydz.	PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.	PegIFNα2a 180 µg/tydz.	PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności		71	72	160	160	212	219
Wiek [średnia (SD)]		45,86 (9,33)	47,82 (9,61)	51,3 (10,3)	48,9 (11,3)	51,6 (12,0)	52,8 (12,0)
Waga [średnia (SD)]		80,7	78,9	70,4 (10,6)	69,9 (10,7)	72,2 (14,6)	68,9 (12,0)
Mężczyźni [n (%)]		42 (59,2)	40 (55,6)	81 (50,6)	94 (58,8)	128 (60,4)	120 (54,8)
Genotyp HCV [n (%)]	1	45 (63,4)	47 (65,3)	89 (55,6)	92 (57,5)	91 (42,9)	87 (39,7)
	2	6 (8,5)	5 (6,9)	49 (30,6)	50 (31,2)	69 (32,5)	74 (33,8)
	3	8 (11,3)	9 (12,5)	18 (11,3)	17 (10,6)	34 (16,0)	32 (14,6)
	4	12 (16,9)	11 (15,3)	4 (2,50)	1 (0,62)	18 (8,5)	26 (11,9)
Stężenie ALT (IU/mL) [średnia (SD)]		187 (25)	175 (18)	2,36 (1,44) ¹⁷	2,45 (1,82)	129,8 (104,6)	129,0 (104,2)
HCV RNA	x10 ⁶ (IU/mL) [średnia (SD)]	2,4 (5)	2,1 (3)	570 (0,37–8 550) ¹⁸	604 (0,20–10 800)	2,6 (5,8)	2,2 (4,7)
	<0,6x10 ⁶ [n (%)]	-	-	76 (47,5) ¹⁹	67 (41,9)	100 (47,2)	98 (44,7)
	≥0,6x10 ⁶ [n (%)]	-	-	84 (52,5) ²⁰	93 (58,1)	112 (52,8)	121 (55,3)
	≥0,8x10 ⁶ [n (%)]	-	-	-	-	102 (48,1)	103 (47,0)

¹⁷ Ile razy powyżej poziomu prawidłowego.

¹⁸ Mediana (zakres) (IU/L).

¹⁹ ≤500 IU/L.

²⁰ >500 IU/L.

Peginterferon α -2a (Pegasys®) i peginterferon α -2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C

Charakterystyka	Yenice2006		Bruno2004		Neri2006	
	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności	37	37	10	12	93	93
Wiek [średnia (SD)]	48,2/50,9 ²¹	50,8/50,85	47 (8)	40,4 (10)	50,0 (3,0)	49,0 (4,0)
Waga [średnia (SD)]	-	-	-	-		
Mężczyźni [n (%)]	13 (35,1)	10 (27,0)	7 (70)	9(75,0)	54 (58,1)	56 (60,2)
Prawidłowe stężenie ALT [n (%)]	11 (29,7)	9 (24,3)	106 (65) ²²	102 (43)		
Marskość wątroby [n (%)]	-	-	2 (20,0)	2 (16,7)		
HCV genotyp 1 [n (%)]	-	-	7 (70,0)	6 (50,0)		
Rasa biała n (%)	-	-	9 (90,0)	12 (100)		
HCV RNA log (IU/mL) [średnia (SD)]	-	-	5,8 (0,38)	5,6 (0,50)		
Zwłóknienie <2 n (%)	-	-	-	-	63 (67,7)	70 (75,3)

²¹ Wiek mężczyzn/kobiet (średnia).

²² Średnie stężenie ALT, IU/L.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Przyczyny nieukończenia badania	IDEAL			Sporea2006		Di Bisceglie2007	
	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	1035	1016	1019	58	58	189	191
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	414 (40,0)	523 (51,5)	479 (47,0)	bd	bd	18 (9,5)	27 (14,1)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]							
Działania niepożądane	135 (13,0)	98 (9,6)	129 (12,7)	-	-	2 (1,1)	11 (5,8)
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	-	-	-	-	-	16 (8,5)	16 (8,4)
Brak skuteczności	211 (20,4)	357 (35,1)	262 (25,7)	-	-	-	-

Peginterferon α -2a (Pegasys®) i peginterferon α -2b w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C

Przyczyny nieukończenia badania	MIST		Scotto2008		Ascione2010	
	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz.
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	212	219	71	72	160	160
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	46 (21,7)	73 (33,3)	17 (23,9)	12 (16,7)	4 (2,5)	22 (13,8)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]						
Działania niepożądane	16 (7,5)	17 (7,8)	10 (14,1)	8 (11,1)	4 (2,5)	17 (10,6)
Nieukończona obserwacja	1 (0,5)	2 (0,9)	-	-	-	-
Wycofanie zgody	0 (0,0)	2 (0,9)	-	-	-	-
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	-	-	7 (9,9)	4 (5,6)	-	5 (3,1)
Inne	1 (0,5)	2 (0,9)	-	-	-	-
Niezgodność z protokołem leczenia	28 (13,2)	50 (22,8)	-	-	-	-



Przyczyny nieukończenia badania	Bruno2004		Neri2006		Yenice2006	
	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0-1,5 μ g/kg/tydz.	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.
Liczba pacjentów randomizowanych/uwzględnionych w analizie	10	12	93/91	93/90	40/37	40/37
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (12,9)	14 (15,1)	3 (7,5)	3 (7,5)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]						
Działania niepożądane	-	-	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (7,5)	3 (7,5)
Nieukończona obserwacja	-	-	-	-	-	1 (2,5)

Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	IDEAL	MIST	Ascione2010	Di Bisceglie2007
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności peginterferonu α -2a w terapii przewlekłego WZW C (GRADE).

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik analizy (RR 95%CI lub WMD 95%CI)	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Interwencja	Komparator			
■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■
■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■
■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■
■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 9. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

Spis tabel

Tabela 1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – opracowanie Awad2010 – metaanaliza.....	59
Tabela 2. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy nie byli wcześniej leczeni – opracowanie Alavian2010 – metaanaliza.....	60
Tabela 3. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	69
Tabela 4. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	71
Tabela 5. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	72
Tabela 6. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	73
Tabela 7. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	74
Tabela 8. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	75
Tabela 9. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	76
Tabela 10. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	78
Tabela 11. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	79
Tabela 12. Średnia zmiana miana wirusa (log IU/mL) podczas 12-tygodniowej terapii.....	80
Tabela 13. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	81
Tabela 14. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej.....	83
Tabela 15. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	84
Tabela 16. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	85
Tabela 17. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	86
Tabela 18. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	87
Tabela 19. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	88
Tabela 20. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	90
Tabela 21. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.).....	91
Tabela 22. EVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	93
Tabela 23. ETR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	93
Tabela 24. SVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – badanie Scotto2008.....	94

Tabela 25. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b, 12-tygodniowa terapia.....	95
Tabela 26. Neutropenia – podczas 12-tygodniowej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	95
Tabela 27. Trombocytopenia podczas 12-tygodniowej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	96
Tabela 28. Działania niepożądane zaobserwowane podczas 12-tygodniowej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	97
Tabela 29. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania podczas pełnej terapii - PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	99
Tabela 30. Częstość zgonów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	100
Tabela 31. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	100
Tabela 32. Ciężkie działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	101
Tabela 33. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	102
Tabela 34. Objawy grypopodobne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	102
Tabela 35. Gorączka podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	103
Tabela 36. Ból głowy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	104
Tabela 37. Ból mięśni podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	105
Tabela 38. Ból stawów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	106
Tabela 39. Męczliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	107
Tabela 40. Skórne działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	108
Tabela 41. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	109
Tabela 42. Nudności podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	110
Tabela 43. Bezsenność podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	111
Tabela 44. Utrata łaknienia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	112
Tabela 45. Zaburzenia psychiatryczne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	113
Tabela 46. Depresja podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	114
Tabela 47. Drażliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	115
Tabela 48. Anemia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	116
Tabela 49. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	117
Tabela 50. Zaburzenia czynności tarczycy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	118
Tabela 51. Trombocytopenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	119
Tabela 52. Neutropenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	120
Tabela 53. Inne działania niepożądane zaobserwowane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	121
Tabela 54. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 7 października 2010 r.....	133
Tabela 55. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – 8 października 2010 r.....	133
Tabela 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 7 października 2010 r.....	134

Spis rycin


Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.....	54
Rycina 2. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	70
Rycina 3. EVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	71
Rycina 4. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	72
Rycina 5. ETR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	73
Rycina 6. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	74
Rycina 7. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	75
Rycina 8. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	77
Rycina 9. SVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	78
Rycina 10. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	80
Rycina 11. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b.....	82
Rycina 12. EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej.....	83
Rycina 13. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	84
Rycina 14. ETR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	85
Rycina 15. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	86
Rycina 16. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	87
Rycina 17. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	89
Rycina 18. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	90
Rycina 19. SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b w dawce standardowej (1,5 μ g/kg/tydz.) – metaanaliza.....	92
Rycina 20. EVR w populacji pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	93
Rycina 21. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	99

Rycina 22. Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	100
Rycina 23. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki peginterferonu podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	102
Rycina 24. Objawy grypopodobne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	103
Rycina 25. Gorączka podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	104
Rycina 26. Ból głowy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	105
Rycina 27. Ból mięśni podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	106
Rycina 28. Ból stawów podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	106
Rycina 29. Męczliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	107
Rycina 30. Skórne działania niepożądane podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	109
Rycina 31. Świąd podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	109
Rycina 32. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	110
Rycina 33. Nudności podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	110
Rycina 34. Bezsenność podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	111
Rycina 35. Utrata łaknienia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	112
Rycina 36. Zaburzenia psychiatryczne podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	113
Rycina 37. Depresja podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	114
Rycina 38. Drażliwość podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	115
Rycina 39. Anemia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	116
Rycina 40. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	117
Rycina 41. Zaburzenia czynności tarczycy podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	118
Rycina 42. Trombocytopenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	119
Rycina 43. Neutropenia podczas pełnej terapii – PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b – metaanaliza.....	120

Piśmiennictwo

- ¹ NICE technology appraisal guidance 200. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106). National Institute for Health and Clinical Excellence September 2010. Dostępny na stronie internetowej: <http://www.nice.org.uk/>.
- ² A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, wyd. 2
- ³ Halota B.: Charakterystyka zakażeń HCV. Gab. Pryw. 2009, 5,6: 63-66.
- ⁴ Pawłowska M., Halota W. HCV-infected patients "difficult to treat" – possible solutions of the therapeutic problem. E&C Hepatology, 2006; 2(1): 21-23.
- ⁵ Stępień M., Rosińska M. Przegląd Epidemiologiczny 2010; 64: 245-250.
- ⁶ WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999; 6: 5-47.
- ⁷ World Health Organization. Hepatitis C. Dokument dostępny na stronie internetowej <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. 2007; 12;08.
- ⁸ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus. Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment. September 2010 Clinical Antimicrobial. Dokument dostępny na stronie internetowej: <http://www.fda.gov/>.
- ⁹ Durlik M. Postępowanie w zakażeniu HBV i HCV u pacjentów z chorobami nerek i po transplantacji nerki. Polskie Towarzystwo Hepatologiczne, <http://pasl.pl/>.
- ¹⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis c. Guideline No.92. December 2006.
- ¹¹ Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, Marinos G, Kaldor JM. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2001 Oct;34(4 Pt 1):809-16.
- ¹² Popiela T, Kulig J, Nowak W, Kędra B, Kołodziejczyk P, Richter P, Skuciński J. Nowotwory żołądka, trzustki i brodawki Vatera, wątroby, pęcherzyka i przewodów żółciowych oraz jelita cienkiego. Polska Unia Onkologii. <Http://www.puo.pl/>.
- ¹³ Zaborowski P, Cianciara J. Wirusowe zapalenia wątroby: problemy postępowania. Terapia 2001; 90; 3-10.

- ¹⁴ Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730–739.
- ¹⁵ Mindikoglu AL, Miller RR. Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history, and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):128-34.
- ¹⁶ Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease.” Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-19):1-39.
- ¹⁷ Pawlotsky J.M.: Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 65-73.
- ¹⁸ Muszyńska A, Pokorna-Kałwak D, Steciwko A. Zakażenia HCV – narastający problem zdrowia publicznego. *Terapia* 2010; 240; 55-58.
- ¹⁹ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335-74.
- ²⁰ Halota W, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczyk J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. *Medycyna Praktyczna* 2010; 06; 62-64.
- ²¹ NICE technology appraisal guidance 75. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Technology Appraisal 75*. National Institute for Health and Clinical Excellence January 2004. Dostępny na stronie internetowej: <http://www.nice.org.uk/>.
- ²² NICE technology appraisal guidance 106. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. National Institute for Health and Clinical Excellence August 2006. Dostępny na stronie internetowej: <http://www.nice.org.uk/>.
- ²³ Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs*. 2010;70(2):147-65.
- ²⁴ Heathcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12(3): 223–235.
- ²⁵ Soriano V. Response to interferon-based therapies in HIV-infected patients with chronic hepatitis C due to genotype 4. *Antiv Ther* 2005; 10(1): 167–70.
- ²⁶ Zeuzem S. New combination regimen for difficult to treat chronic hepatitis C patients. 10th International Congress Infect Dis Singapore 2002; A55.001.
- ²⁷ Terapeutyczne programy zdrowotne 2010. Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 r.



²⁸ Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W. Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2006.