



IGNORANTIA NOCET

Pegasys[®] (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 30 czerwca 2015 r.



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Adeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
X Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS 0000331173
N P 521-352-90-98
REGON 141874221

Kapitał zakładowy
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

30 czerwca 2015 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.432.2015.3.KB. Pierwotnie analiza została zakończona 19 lutego 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna ⊗ selekcja badań – konsensus między analitykami
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ opracowanie wniosków końcowych ⊗ opis dyskusji ⊗ kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji; ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowywanie wyników i wniosków ⊗ opis ograniczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ opis interwencji i komparatora ⊗ opis programu lekowego
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego i interwencji ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED] i [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Problem zdrowotny – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dzieci 5 – 18 lat.....	17
3.1. Populacja docelowa	17
3.2. Definicja i klasyfikacja	17
3.3. Epidemiologia	18
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	19
3.5. Patomechanizm	21
3.6. Objawy.....	22
3.7. Rozpoznanie	23
3.7.1. Diagnostyka laboratoryjna.....	24
3.7.2. Diagnostyka morfologiczna	24
3.7.3. Zaawansowanie kliniczne.....	24
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	28
3.9. Leczenie	28
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży.....	28

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży	32
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży.....	35
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C	37
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	40
4. Interwencja.....	40
4.1. Pegylowany interferon alfa-2a	40
4.1.1. Działanie leku.....	41
4.1.2. Zarejestrowane wskazanie	41
4.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	41
4.2. Rybawiryna	42
4.2.1. Działanie leku.....	43
4.2.2. Zarejestrowane wskazanie	43
4.2.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	44
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej.....	44
5.1. Pegylowany interferon alfa-2b.....	46
5.1.1. Działanie leku.....	46
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	47
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	47
6. Analiza systemu refundacji	47

7. Przegląd systematyczny	50
7.1. Źródła danych	50
7.2. Selekcja odnalezionych badań	50
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	51
7.3.1. Strategia wyszukiwania	51
7.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	52
7.3.4. Badania włączone	53
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne	54
7.4.1. Strategia wyszukiwania	54
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	56
7.4.3. Badania włączone	58
7.5. Ocena jakości badań	61
7.6. Analiza statystyczna	61
7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	63
7.8. Włączone badania pierwotne	64
7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	64
7.8.2. Punkty końcowe	68
7.9. Ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB – porównanie bezpośrednie	75
7.9.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna	76
7.10. Ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z RIB	77

7.10.1. Odpowiedź wirusologiczna.....	77
7.10.1. Jakość życia.....	84
7.11. Podsumowanie oceny skuteczności.....	88
7.12. Ocena bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB – porównanie bezpośrednie.....	91
7.12.1. Zdarzenia niepożądane.....	92
7.13. Ocena bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z RIB	95
7.13.1. Działania niepożądane	95
7.13.2. Zdarzenia niepożądane.....	96
7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	101
7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	106
7.15.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	106
7.15.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC.....	113
7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	113
7.15.4. Podsumowanie.....	113
8. Ograniczenia.....	115
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	116
10. Dyskusja	118
11. Załączniki	121
11.1. Program lekowy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2).....	121
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	126

11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	127
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	129
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	134
11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	135
11.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	139
11.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	150
11.9. Skale oceny jakości badań.....	151
12. Spis tabel	155
13. Spis rysunków	159
14. Bibliografia.....	160

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM)
APASL	ang. <i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> – towarzystwo badań nad wątrobą z rejonów Azji Pacyficznej
APC	ang. <i>antigen presenting cell</i> – komórki prezentujące antygen
ASPAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransaminaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BRIEF	ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> – kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji wykonawczych dzieci w wieku od 5 do 18 lat
CBCL	ang. <i>Child Behavioral Checklist</i> – kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcjonowania emocjonalnego i behawioralnego dzieci w wieku 6-18 lat
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDI	ang. <i>Children's Depression Inventory</i> – kwestionariusz przeznaczony do oceny zachowań depresyjnych nastolatków
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ	ang. <i>Child Health Questionnaire</i> – standaryzowany kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u dzieci i młodzieży między 5 a 18 r.ż.
CI	ang. <i>Confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EDTA	łac. <i>acidum edeticum</i> – kwas edetynowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETR	ang. <i>end of treatment response</i> – odpowiedź wirusologiczna bezpośrednio po leczeniu
EVR	ang. <i>early virological response</i> – wczesna odpowiedź wirusologiczna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAI	ang. <i>histologic activity index</i> – indeks aktywności histologicznej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C

Skrót	Rozwinięcie
HCV RNA	ang. <i>Hepatitis C virus ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C
HDV	ang. <i>hepatitis D virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu D
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HVR-1	ang. <i>hypervariable region-1</i> – hiperzmienny region 1
IDU	ang. <i>intravenous drug use</i> – dożylnie zażywanie leków
IL-1	interleukina-1
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NASPGHAN	ang. <i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> – Północnoamerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>numer needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NYSDOH	ang. <i>New York State Department of Health</i> – Departament Zdrowia Stanu Nowy Jork
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEG	ang. <i>polyethylene glycol</i> – glikol polietylenowy
PEG IFN alfa-2a	pegylowany interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a
PEG IFN alfa-2b	pegylowany interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2b
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTEiLChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIB	rybawiryna
RT-PCR	ang. <i>reverse transcription-PCR</i> – PCR z odwrotną transkryptazą
RVR	ang. <i>rapid virological response</i> – szybka odpowiedź wirusologiczna
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SVR	ang. <i>sustained virological response</i> – trwała odpowiedź wirusologiczna
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
Th	ang. <i>T helper cell</i> – limfocyty T pomocnicze
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów-alfa
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VKH	zespół Vogt-Koyanagi-Harada
VR	ang. <i>virological response</i> – odpowiedź wirusologiczna
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja Gastroenterologiczna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Pegasys® (peginterferon alfa-2a, PEG IFN alfa-2a) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną (RIB) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz istniejącego programu lekowego. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla peginterferonu alfa-2a oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem wybranym w ramach analizy problemu jest peginterferon alfa-2b (PEG IFN alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną, stanowiący jednocześnie jedyną refundowaną technologią opcjonalną.

Do analizy zostały włączone następujące badania:

- ⊗ badanie obserwacyjne, retrospektywne *Rosen 2013*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a względem peginterferonu alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną;
- ⊗ badanie randomizowane *PEDS-C*, z którego uwzględniono jedynie informacje dotyczące jednej grupy (PEG IFN alfa-2a+RIB); dane dla grupy kontrolnej (PEG IFN alfa-2a+placebo) nie zostały przedstawione, ponieważ ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a w monoterapii nie była celem niniejszej analizy;
- ⊗ badania prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne *Służewski 2012* i *Sokal 2010*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEG IFN alfa-2a+RIB.

Ponadto włączono:

- ⊗ 2 doniesienia ze strony EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków): *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®* oraz raport *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii);
- ⊗ 1 doniesienie ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków): dokument zawierający charakterystykę produktu Pegasys®, z którego uwzględniono ostrzeżenia dotyczące stosowania leku.

Ocena skuteczności

Na podstawie badania obserwacyjnego *Rosen 2013* wykazano istotną statystycznie przewagę PEG IFN alfa-2a+RIB pod względem częstości uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. *sustained virological response*) w porównaniu do PEG IFN alfa-2b+RIB, zarówno dla wszystkich chorych z badania, jak i dla podgrupy z najczęściej występującym wśród dzieci i młodzieży w Polsce genotypem 1b. Różnicę tę wykazano na podstawie wartości parametru RD, natomiast na podstawie oszacowanej wartości parametru OR istotność statystyczna nie została stwierdzona. Dodatkowo, w badaniach jednoramiennych (*Służewski 2012*, *Sokal 2010* oraz badaniu *PEDS-C*) u chorych stosujących PEG IFN alfa-2a+RIB raportowano SVR u około 53-78% chorych ogółem (skuteczność kliniczna), w porównaniu z 90% chorych z badania *Rosen 2013* (skuteczność praktyczna). Wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR, ang. *early virological response*) odnotowano u około 60-87% chorych, natomiast odpowiedź wirusologiczną bezpośrednio po

leczeniu (ETR, ang. *end of treatment response*) u około 63-76% chorych leczonych PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB.

Na podstawie badania *PEDS-C* nie stwierdzono istotnych zmian jakości życia, które wiązałyby się z leczeniem PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *Rosen 2013*, w grupie PEG IFNA-alfa-2a+RIB częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa niż w grupie PEG IFN alfa-2b+RIB (istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano na podstawie wartości parametru RD, na podstawie oszacowanej wartości parametru OR istotność ta nie została stwierdzona), jednak dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Na podstawie badań jednoramiennych stwierdzono, że wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występowały objawy grypopodobne, zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. W badaniu *Służewski 2012* wykazano też istotne obniżenie poziomu ALT, liczby białych krwinek, liczby neutrofilii, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi.

Urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA oraz FDA zwracają uwagę, że stosowanie peginterferonu alfa-2a u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak śmiertelne lub zagrażające życiu zaburzenia neuropsychiatryczne, autoimmunologiczne, niedokrwienne czy zakażenia. W związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania peginterferonu alfa-2a w przypadku wystąpienia objawów tych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży. Skuteczność tej terapii jest wyższa w porównaniu z peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną (u chorych ogółem oraz w podgrupie chorych z genotypem 1b). Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach EMA i FDA, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie zwalidowanego, uznanego powszechnie punktu końcowego (SVR), mającego kluczową rolę w ocenie skuteczności leczenia WZW. Analizę bezpieczeństwa oparto o istotne klinicznie punkty końcowe. Siła interwencji w przypadku istotnych statystycznie różnic została określona jako duża.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono zatem, iż zasadnym jest stosowanie peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w praktyce klinicznej u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży z przewlekłym WZW C i rozszerzenie aktualnego programu lekowego poprzez włączenie analizowanego schematu leczenia do stosowania w tej populacji.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Pegasys® (pegylowany interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a) stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
 - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
-

- wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dzieci 5 – 18 lat

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla pegylowanego interferonu alfa-2a (PEG IFN alfa-2a), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys®* [6] oraz wniosku refundacyjnego, któremu odpowiada niniejszy raport, stanowią dzieci i młodzież w wieku 5 lat i starsi (powierzchnia ciała większa niż 0,7 m²), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C), ze stwierdzonym HCV RNA (ang. *hepatitis C virus ribonucleic acid* – kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C), niepoddani wcześniejszemu leczeniu.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wirusowe zapalenie wątroby typu C to choroba, która charakteryzuje się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołanymi przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C) [50]. Wirus ten jest małym, otoczkowym wirusem należącym do rodzaju *Hepacivirus* z rodziny *Flaviviridae* (genom stanowi pojedynczą nicię RNA) [48]. Występuje 6 głównych genotypów (oznaczonych kolejnymi cyframi), które różnią się wrażliwością na leki przeciwwirusowe. W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczane kolejnymi literami alfabetu):

- ⊕ genotyp 1: 1a, 1b;
- ⊕ genotyp 2: 2a, 2b, 2c i 2d;
- ⊕ genotyp 3: 3a, 3b, 3c, 3d, 3e i 3f;
- ⊕ genotyp 4: 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 4j;
- ⊕ genotyp 5: 5a;
- ⊕ genotyp 6: 6a [22, 32].

Klasyfikacja pod względem genotypu opiera się na analizie materiału genetycznego RNA nici wirusa. Zazwyczaj chorzy zakażeni są tylko jednym genotypem, ale mogą posiadać w organizmie mieszaninę ściśle powiązanych wirusów. Gatunki te mają zdolność do bardzo szybkiej mutacji, w wyniku czego stają się odporne na obecnie stosowane terapie. Z tego powodu, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest bardzo trudne do wyleczenia [22].

Najbardziej rozpowszechnione na świecie są genotypy 1-3. Najczęściej chorzy są zakażeni wirusem typu 1a lub 1b (stanowią około 60% zakażeń na świecie [50]). Określanie genotypu zakaźnego jest istotne dla przewidywania odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe [55]. Nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian chorobowych w wątrobie, a genotypem HCV [50].

Wyróżnia się ostre i przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Jako przewlekłe WZW C klasyfikuje się chorobę trwającą ponad 6 miesięcy, jako ostre WZW C – poniżej 6 miesięcy [45]. U 75-85% osób zakażonych, choroba przechodzi w fazę przewlekłą [3].

3.3. Epidemiologia

Wirusowe zapalenie wątroby typu C stanowi duży problem epidemiologiczny i społeczny, dotyczący całego świata. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – ang. *World Health Organization*) zakażonych tym wirusem może być 3% populacji światowej, z czego 170 milionów zakażonych to przewlekli nosiciele. Co roku grupa zakażonych powiększa się o kolejne 3-4 miliony. Rocznie z powodu skutków zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C umiera na świecie około 350 000 osób [57].

Szacunkowe dane epidemiologiczne pozwalają sądzić, że liczba zakażonych HCV w Polsce wynosi około 725 000 (1,9% populacji). Rzeczywista liczba zakażeń może być wyższa,

ponieważ choroba przebiega skrycie i często jest wykrywalna przypadkowo lub w późnej fazie, kiedy dochodzi do rozwoju powikłań [29]. Z tej grupy około 230 000 osób (0,6% populacji Polski) jest aktywnie zakażonych i może rozprzestrzeniać wirusa. [38]

Według oficjalnych danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego i Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce od 1 stycznia do 30 listopada 2013 roku zarejestrowano 2 642 przypadki zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C [18].

W 2012 roku zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce (według kryteriów rozpoznania z 2005 roku) stwierdzono u 2 292 chorych, z czego 63 chorych (2,7%) stanowiły dzieci w wieku 5-19 lat. Zatem można oszacować, że w 2013 roku liczba chorych w wieku 5-19 lat wyniosła 72 osoby (2,7% z 2 642 chorych) [18].

Przebieg ostrej fazy zakażenia jest zwykle bezobjawowy. Rozpoznanie utrudnia także okresowa normalizacja aktywności aminotransferaz nawet u osób z przewlekłym aktywnym zakażeniem HCV [18]. Chorobowość (liczba dzieci z obecnym HCV RNA, uprzednio nieleczonych) wynosi około 2 300 osób. Szczegółowe oszacowanie tej liczby zostało przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Według badania *Panasiuk 2012*, przeprowadzonego w latach 2003-2012 [35], rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa wśród chorych poniżej 20 r.ż. w Polsce przedstawiało się następująco:

- ⊕ genotyp 1: 80,6% (z czego 97,5% stanowi genotyp 1b);
- ⊕ genotyp 2: 0%;
- ⊕ genotyp 3: 7,1%
- ⊕ genotyp 4: 11,4%;
- ⊕ genotyp 5: 0%;
- ⊕ genotyp 6: 0%;
- ⊕ zakażenia mieszane: 0,8% [35].

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

WZW C wywołuje wirus *hepatitis C*, który namnaża się w hepatocytach (komórkach wątroby). Głównym źródłem transmisji wirusa jest krew. Do zakażenia może dojść w trakcie każdej czynności lub zabiegu (zarówno medycznego, jak i upiększającego), podczas którego

dochodzi do skaleczenia skóry (nawet niewidocznego zranienia) i kontaktu z krwią osoby zakażonej, pozostawioną np. na niedokładnie zdezynfekowanym sprzęcie czy przyborze do pielęgnacji. Na zakażenie narażony jest każdy, kto kiedykolwiek znalazł się w jednej z sytuacji ryzykownych i dodatkowo nie ma pewności co do prawidłowego zastosowania procedur sanitarno-higienicznych:

- ⊗ chory, pracownik placówki ochrony zdrowia podczas wykonywania zabiegów medycznych;
- ⊗ klient i pracownik gabinetu kosmetycznego, fryzjerskiego, odnowy biologicznej, czy tatuażu, podczas wykonywania zabiegów.

W grupie ryzyka zakażenia wirusem HCV są także:

- ⊗ osoby przyjmujące dożylnie narkotyki;
- ⊗ osoby używające prywatnie cudzego sprzętu do codziennej pielęgnacji np. cząpek, nożyczek, maszynki do golenia, na których jest niewidoczna krew właścicieli będących nosicielami wirusa;
- ⊗ noworodki urodzone przez matki zarażone wirusem HCV, choć dość rzadko (ryzyko zakażenia uzależnione od wielu czynników, do których należy między innymi, współzakażenie matki innym wirusem, np. HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności); zgodnie z danymi literaturowymi, odsetek zakażeń nowonarodzonych dzieci przez matkę zakażoną HCV wynosi 3-5%, natomiast karmienie piersią nie zwiększa ryzyka zakażenia noworodka [24, 45].

Główną drogą rozprzestrzeniania się choroby w krajach rozwiniętych jest dożylnie zażywanie narkotyków, zaś w krajach rozwijających się choroba najczęściej roznosi się podczas transfuzji krwi oraz w trakcie wykonywania procedur medycznych, podczas których nie stosuje się środków bezpieczeństwa. W 20% przypadków źródła zakażenia są nieznane, ale wiele z nich można przypisać IDU (ang. *intravenous drug use* – dożylnie zażywanie narkotyków) [31, 42].

Do czynników ryzyka rozwoju przewlekłego WZW C należą:

- ⊗ zakażenia związane z przetoczeniem krwi;
- ⊗ duża ilość przetoczonych krwi;
- ⊗ bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV;
- ⊗ wielofazowy przebieg aktywności ALAT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa);

- ⊕ płeć męska;
- ⊕ starszy wiek (powyżej 40. roku życia w chwili zakażenia);
- ⊕ immunosupresja [50].

3.5. Patomechanizm

HCV jest wirusem onkogennym, infekującym hepatocyty. Najbardziej zmiennym antygenowo fragmentem genomu HCV, który jest odpowiedzialny za wysoką różnorodność zarówno pomiędzy poszczególnymi typami HCV, jak i wewnątrz genomu jest hiperzmienny region 1 (HVR-1, ang. *hypervariable region-1*) w obrębie białka otoczki E2. Zawiera on epitopy dla przeciwciał neutralizujących, w związku z czym wydaje się być najbardziej zaangażowany w mechanizmy ucieczki wirusa spod kontroli immunologicznej gospodarza. HCV posiada wysoką zdolność mutacji, którą ocenia się na około $1,44-1,92 \times 10^{-3}$ (miejsce/rok). Częste mutacje zachodzące w regionach antygenowych mogą być odpowiedzialne za zmiany aktywności choroby. Zmutowane geny rozpoznawane są przez limfocyty T. Odmienne sygnały determinują określone interakcje komórkowe i wywołują zjawisko tolerancji immunologicznej lub apoptozę. Uszkodzenie hepatocytów wywołane jest procesami immunologicznymi, które przebiegają z udziałem limfocytów T CD4 (ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4) lub CD8 (ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8) [40].

Wniknięcie HCV do organizmu człowieka wiąże się z szeregiem interakcji. HCV lub zakażona, zmieniona przez niego komórka są fagocytowane przez komórki Kupffera. Antygeny wirusowe po przetworzeniu są eksponowane na jej powierzchni w obecności antygenów zgodności tkankowej klasy II. Prezentacja ta pobudza limfocyty pomocnicze T CD4, które wydzielając odpowiednie cytokiny aktywują zarówno limfocyty T jak i limfocyty B. Wraz ze wzrostem replikacji wirusa makrofagi, spełniające rolę komórek APC (ang. *antigen presenting cell* – komórki prezentujące antygen) produkują IL-1 (interleukinę-1) oraz TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa). Powyższe cytokiny stymulują reakcje makrofagów z limfocytami Th (ang. *T helper cell* – limfocyty T pomocnicze) [40].

Prawdopodobnie limfocyty T cytotoksyczne nie stanowią jedyne go czynnika antywirusowego w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, wywołują natomiast stan zapalny w wątrobie. Wysoki poziom wirerii HCV indukuje żywą odpowiedź komórkową. W zależności od

przewagi klonów określonych subpopulacji limfocytów CD4 wywoływała ona w efekcie ostry, samoograniczający się proces (Th1) lub przewlekłe zapalenie wątroby (Th2) [40].

Zdania na temat patogenności HCV są rozbieżne. Prawdopodobnie jest ona nieduża, jednakże liczne mutacje mogą pośrednio wywierać wpływ na historię naturalną chorób tej etiologii.

W konsekwencji należy sądzić, iż podstawowym elementem ich patogenezы są zaburzenia czynności układu immunologicznego. Ich wykładnikiem ma być między innymi zaburzona równowaga subpopulacji Th1 i Th2 limfocytów CD4 [40].

W zakażeniu przewlekłym, w odróżnieniu od zakażenia ostrego mamy do czynienia ze słabszą, poliklonalną odpowiedzią wirusoswoistych limfocytów na antygeny HCV [50].

3.6. Objawy

Blisko 70% chorych na przewlekłe zapalenie wątroby skarży się na więcej niż jeden z następujących objawów pozawątrobowych: osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauda, obniżony nastrój [50].

Podczas początkowych lat choroby objawy u większości są niespecyficzne lub całkiem ich brak [4]. WZW C jest jednak główną przyczyną występowania marskości wątroby oraz raka wątroby. W przypadku 10-30% osób zakażonych przez okres 30 lat dochodzi do rozwoju marskości wątroby. Osoby, u których dochodzi do marskości wątroby, są 20 razy bardziej narażone na ryzyko zachorowania na raka wątroby (wskaźnik zachorowań na poziomie 1-3% rocznie) [48].

U dzieci i młodzieży przebieg WZW C jest zwykle łagodny. Objawy są niespecyficzne i o niewielkim nasileniu [26]. Marskości wątroby rozwija się rzadko (przeгляд systematyczny *Robinson 2012* [47] wykazał, że wśród nieleczonych chorych w wieku do 18 lat częstość wynosi około 1%), jednak w niektórych przypadkach może dochodzić do konieczności przeszczepienia wątroby lub nawet zgonu.

Przebieg zakażenia HCV u dzieci, jeszcze częściej niż u dorosłych jest bezobjawowy, aktywność biochemiczna choroby mierzona aktywnością ALAT u większości pozostaje w granicach normy, a zmiany histopatologiczne w wątrobie są mało zaawansowane [39].

3.8. Rozpoznanie

Przewlekłe WZW C stwierdza się, gdy wirus HCV utrzymuje się w organizmie przez ponad 6 miesięcy, co można potwierdzić na podstawie obecności RNA wirusa we krwi. Ze względu na to, że zakażenia przewlekłe zazwyczaj przebiegają bezobjawowo przez wiele lat, choroba często diagnozowana jest podczas testów oceniających funkcje wątroby lub podczas okresowych badań przesiewowych chorych obarczonych zwiększonym ryzykiem zakażenia. Na podstawie badań laboratoryjnych nie można rozróżnić zakażeń ostrych od przewlekłych [50].

W celu rozpoznania WZW C stosuje się co najmniej jedno z trzech następujących kryteriów laboratoryjnych:

- ⊕ wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowicy krwi (HCV RNA);
- ⊕ wykrycie antygeny rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. *HCV-core*);
- ⊕ wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV), poświadczone testem potwierdzającym na obecność przeciwciał u osób starszych niż 18 miesięcy, bez dowodu zwalczania zakażenia [37].

Postępowanie diagnostyczne rozpoczyna się od oznaczania przeciwciał anty-HCV. W przypadku wyniku dodatniego wymagane jest wykonanie testu na obecność HCV RNA, w celu odróżnienia zakażenia czynnego od przebytego [50].

Ocena wstępna chorych przewlekłe zakażonych HCV obejmuje:

- ⊕ wywiad i badanie przedmiotowe;
- ⊕ badania laboratoryjne: morfologia krwi z oceną płytek, ALAT, ASPAT (ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransaminaza asparaginianowa), PT (ang. *prothrombin time* – czas protrombinowy), inne biochemiczne wskaźniki czynności wątroby, badanie ogólne moczu;
- ⊕ u chorych, których planuje się leczyć pegylovanym interferonem alfa oraz rybawiryną zaleca się ilościowe oznaczenie HCV RNA i określenie genotypu wirusa;
- ⊕ wykluczenie zakażeń HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B), HDV (ang. *hepatitis D virus* – wirus zapalenia wątroby typu D), a w uzasadnionych przypadkach także HIV;
- ⊕ biopsję wątroby (w uzasadnionych przypadkach) [50].

3.8.1. Diagnostyka laboratoryjna

Badanie związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu C zazwyczaj zaczyna się od badania serologicznego, którego celem jest wykrycie obecności przeciwciał anti-HCV. Wykonuje się je technikami immunochemicznymi (test immunoenzymatyczny, immunoenzymatyczny na mikrocząsteczkach lub chemiluminescencyjny) [37]. Jeżeli wynik jest pozytywny, przeprowadza się badanie na obecność RNA wirusa w celu potwierdzenia rozpoznania oraz określenia fazy zakażenia. Do tego celu wykorzystuje się test jakościowy o poziomie wykrywalności poniżej 25 IU/ml, metodą PCR (ang. *polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy). Test ten pozwala także zidentyfikować genotyp wirusa [25].

W początkowej fazie zakażenia poziom enzymów wątrobowych ASPAT i ALAT jest zmienny, zazwyczaj zaczyna rosnąć po siedmiu tygodniach od zakażenia. Enzymy wątrobowe nie mają związku ze stopniem nasilenia choroby [24].

3.8.2. Diagnostyka morfologiczna

Biopsja wątroby nie jest warunkiem rozpoznania choroby, jest jednak przydatna w określaniu stopnia ciężkości choroby, zaawansowaniu procesu włóknienia oraz trwałości uszkodzenia struktury zrazikowej wątroby. Barwienie podstawowe: hematoksylina i eozyna oraz metody trójbarwne np. wg Massona są stosowane w celu określenia stopnia martwicy, aktywności zapalnej oraz stopnia włóknienia. Specyficzne barwienie na obecność HCV nie jest badaniem rutynowym [33]. Obraz morfologiczny charakteryzuje się obecnością nacieku zapalnego z przewagą komórek jednojądrowych w przestrzeniach wrotnych i niszczeniem hepatocytów w blaszce granicznej [53].

3.8.3. Zaawansowanie kliniczne

Istnieje kilka metod punktacji wykorzystywanych przy odczycie wyników biopsji. Najbardziej znanymi są Metavir, skala Knodella (inaczej zwana skalą HAI – ang. *histologic activity index* – indeks aktywności histologicznej) i jej modyfikacja wg Ishaka oraz uproszczona skala Scheuera.

Skala Metavir

System Metavir zaprojektowany został do oceny chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień odpowiada aktywności lub ilości obrzęków i podrażnień. Stadium informuje o ilości zwłóknień lub bliznowaceń [17].

Stopień zależy od rozległości zapalenia. Zazwyczaj oceniany jest od 0-4, gdzie:

- ⊕ 0 – brak aktywności zapalnej;
- ⊕ 2 – umiarkowana aktywność zapalna;
- ⊕ 3-4 – silna aktywność zapalna [17].

Zwłóknienie (stadium) również oceniane jest w skali od 0-4, gdzie:

- ⊕ 0 – brak blizn;
- ⊕ 1 – minimalna obecność blizn;
- ⊕ 2 – obecność blizn w wątrobie, włączając naczynia krwionośne;
- ⊕ 3 – zwłóknienie pomostowe (zwłóknienia rozprzestrzeniają się i łączą z innymi zwłóknionymi miejscami w wątrobie);
- ⊕ 4 – martwica lub ciężkie bliznowacenie wątroby [17].

Skala Knodella

Według opinii ekspertów skala ta w lepszy sposób prezentuje stopień zapalenia i uszkodzenia wątroby [17].

Zapalenie wątroby oceniane jest w następujący sposób:

- ⊕ 0 – brak zapalenia;
- ⊕ 1-4 – minimalne zapalenie;
- ⊕ 5-8 – łagodne zapalenie;
- ⊕ 9-12 – umiarkowane zapalenie;
- ⊕ 13-18 – znaczny stan zapalny [17].

Stopień uszkodzenia wątroby jest oceniany od 0-4 gdzie:

- ⊕ 0 – brak zwłóknienia;
- ⊕ 4 – rozległe blizny lub martwica [17].

Aktywność choroby ocenia się na podstawie wskaźnika aktywności histologicznej HAI. System ten opracowano w celu ułatwienia statystycznej analizy obrazów morfologicznych do oceny skuteczności leczenia. Ocenie punktowej podlegają cztery kategorie zmian: kategoria I – martwica kęsowa i przeszłowa, kategoria II – nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, kategoria III – intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych, kategoria IV – włóknienie [53].

Tabela 1.
Ocena zmian histologicznych według wskaźnika aktywności histologicznej (skali Knodella)

Indeks aktywności histologicznej (HAI)							
Martwica kęsowa i przęsłowa	Punkty	Nasilenie zmian martwiczno – zapalnych wewnątrz zrazików	Punkty	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	Punkty	Włóknienie	Punkty
Brak	0	Brak	0	Brak	0	Brak	0
Łagodne fragmenty martwiczne	1	Łagodne (rozproszone ogniska martwicy komórek wątrobowych 1/3 płątów lub guzków)	1	Łagodne (poniżej 1/3 płątów i guzków)	1	Zwłóknienie przestrzeni bramno-żółciowych	1
Średnie fragmenty martwicy (poniżej 50% przestrzeni bramno-żółciowych)	3	Średnie (1/3 – 2/3 płątów lub guzków)	3	Umiarkowane (rozrost komórek zapalnych w 1 / 3-2 / 3)	3	Zwłóknienie pomostowe	3
Fragmenty martwicy obejmują powyżej 50% obwodu większości przestrzeni bramno-żółciowych	4	Udział powyżej 2/3 płątów lub guzków	4	Gęste upakowanie komórek zapalnych (powyżej 2/3 z dróg)	4	Marskość	4
Średnie fragmenty martwicy i martwicy pomostowej	5	-	-	-	-	-	-
Oznaczono fragmenty martwicy i martwicy pomostowej	6	-	-	-	-	-	-
Martwica komórek	10	-	-	-	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Brunt 2000* [2]

Skala Ishaka

Skala Ishaka jest modyfikacją skali Knodella. Ishak podzielił kategorie aktywności zapalnej na: wrotną, okołowrotną (martwicę kęsową), martwicę ogniskową i martwicę przęsłową (z lub bez martwicy całych zrazików). Wadą tej skali jest brak możliwości oceny zmian o minimalnym nasileniu [53].

Tabela 2.
Ocena zmian histologicznych według skali Ishaka

Skala Ishaka		
Kategoria włóknienia	Punkty	Oznaczenie
Brak	0	F0
Włóknienie wrotne – częściowe	1	F1
Włóknienie wrotne – obejmujące większość	2	F1
Włóknienie pomostowe – częściowe	3	F2
Włóknienie pomostowe nasilone	4	F3
Niekompletna marskość	5	F4
Marskość	6	F4

Źródło: opracowanie własne na podstawie Longo 2012 [28]

Skala Scheuera

Uproszczona skala Scheuera zakłada ocenę zaawansowania zapalenia (ang. „grading”) oraz włóknienia (ang. „staging”) w skali od 0 do 4 punktów.

Tabela 3.
Ocena zmian histologicznych według skali Scheuera

Skala Scheuera		
Aktywność zapalna („grading”)		Punkty
Przestrzeń wrotna i okołowrotna	Brak lub minimalna	0
	Nacieki zapalne bez martwicy kęsowej	1
	Martwica kęsowa o małym nasileniu	2
	Martwica kęsowa o średnim nasileniu	3
	Martwica kęsowa o dużym nasileniu	4
Przestrzeń śródzrazikowa	Brak	0
	Nacieki zapalne bez zmian martwiczych	1
	Martwica ogniskowa lub ciała kwasochłonne	2
	Zmiany ogniskowe o dużym nasileniu	3
	Martwica mostkująca	4
Zasięg włóknienia („staging”)		Punkty
Brak		0
Poszerzenie i zwłóknienie przestrzeni bramnych		1
Rozplem tkanki łącznej w pobliżu przestrzeni bramnych i pomiędzy nimi bez zakłócenia struktury zrazikowej		2
Włóknienie z zaburzeniem struktury, ale bez wyraźnej marskości		3
Marskość prawdopodobna lub pewna		4

Źródło: opracowanie własne na podstawie Theise 2007 [51]

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

U chorych z wyrównaną marskością wątroby na tle WZW C ryzyko krwotoku z żyłaków przełyku wynosi ok. 2,5% po 5 latach, a 5% po 10 latach, ryzyko dekompresji – odpowiednio 7% i 20%, a encefalopatii po 10 latach ok. 2,5%. U 30% chorych z wyrównaną marskością choroby dochodzi w ciągu 10 lat do rozwoju schyłkowej niewydolności wątroby. Śmiertelność wynosi 20% w ciągu 10 lat u chorych z wyrównaną marskością i aż 50% w ciągu 5 lat po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby [50].

Centers for Disease Control and Prevention (Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom) oszacowało stopień progresji wirusowego zapalenia wątroby typu C. Na każde 100 chorych zakażonych wirusem HCV, 75-85 osób przechodzi w fazę przewlekłą infekcji, u 60-70 osób rozwinię się choroba wątroby, u 5-20 osób rozwinię się marskość wątroby, a 1-5 osób umrze z powodu marskości choroby [4].

W Polsce występuje głównie HCV o genotypie (1b) opornym na leczenie. W przypadku marskości prowadzącej do upośledzenia wydolności narządu konieczne jest przeszczepienie wątroby. Okres przeżycia po roku wynosi 94%, a po 2 latach 89%. Jednak u około 90% chorych, u których wirus ulega nadal replikacji dochodzi do reinfekcji przeszczepu [50].

3.10. Leczenie

Zasady leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży zostały opisane w poniższych rozdziałach, prezentujących wytyczne i rekomendacje zagranicznych i polskich organizacji.

3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania u dzieci i młodzieży, chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C:

- ⊕ Wytyczne WHO z roku 2014, dotyczące badań przesiewowych oraz opieki i leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C [77];
 - ⊕ Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN – Szkocka Międzypaństwowa Sieć Wytycznych) z 2013 roku, dotyczące postępowania w wirusowym zapaleniu wątroby typu C [72];
-

- ⊕ Wytyczne *World Gastroenterology Organisation* (WGO - Światowa Organizacja Gastroenterologiczna) z 2013 roku, dotyczące rozpoznania, postępowania i profilaktyki wirusowego zapalenia wątroby typu C [76];
- ⊕ Wytyczne *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL – towarzystwo badań nad wątrobą z rejonów Azji Pacyficznej) z 2012 roku, dotyczące postępowania w wirusowym zapaleniu wątroby typu C [64];
- ⊕ Wytyczne *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN – Północnoamerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci) z 2012 roku, dotyczące rozpoznania oraz postępowania w wirusowym zapaleniu wątroby typu C u niemowląt, dzieci i młodzieży [70];
- ⊕ Wytyczne *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD - Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby) z 2011 roku, dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 HCV [62];
- ⊕ Wytyczne AASLD z 2009 roku, dotyczące leczenia, postępowania i diagnostyki wirusowego zapalenia wątroby typu C [63].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące postępowania w przypadku chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C dzieci i młodzieży do 18. roku życia.

Najnowsze wytyczne wydane przez WHO w roku 2014 zalecają rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego u wszystkich chorych, niezależnie od wieku, u których rozpoznano WZW C. Dodatkowo wskazują wyższą skuteczność stosowania terapii skojarzonej z rybawiryną prowadzonej za pomocą PEG IFN alfa w porównaniu do terapii prowadzonej interferonami niepegylowanymi u dzieci od 2. roku życia, które chorują na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Wytyczne SIGN 2013 również rekomendują stosowanie terapii skojarzonej PEG IFN alfa z rybawiryną (RIB) u dzieci i młodzieży do 18. roku życia chorujących na WZW C niezależnie od genotypu wirusa. Dodatkowo zaznaczono konieczność przeanalizowania wdrożenia terapii u dzieci zakażonych wirusem innego genotypu niż 2 lub 3, z łagodnym przebiegiem choroby, ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W wytycznych WGO 2013, NASPGHAN 2012 oraz APASL 2012 także zamieszczono zalecenie stosowania terapii skojarzonej PEG IFN alfa + RIB. W dokumentach wydanych przez WGO 2013 i APASL 2012 jednocześnie zaznaczono

konieczność indywidualnego doboru dawek dla chorych, biorąc pod uwagę ich masę ciała lub powierzchnię ciała. Wytyczne AASLD z roku 2009 zalecają stosowanie w terapii antywirusowej u dzieci powyżej 2. roku życia opartej na PEG IFN alfa-2b podawanym w skojarzeniu z rybawiryną przez okres 48 tygodni.

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dzieci i młodzieży

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
WHO 2014 [77]	Leczenie przeciwwirusowe zalecane jest u wszystkich chorych (niezależnie od wieku), u których rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby typu C.	Silna rekomendacja/umiarkowane dowody
	U dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C powyżej 2. r.ż. zaleca się stosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną (dowody naukowe świadczą o wyższej skuteczności w porównaniu do niepegylowanego interferonu podawanego w skojarzeniu z rybawiryną).	Silna rekomendacja/umiarkowane dowody
	Czas trwania leczenia PEG IFN alfa-2a + RIB: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych zakażonych genotypem 1, zalecany czas trwania terapii wynosi 48 tygodni (czas trwania leczenia może zostać przedłużony do 72 tygodni w przypadku opóźnionej odpowiedzi wirusologicznej lub skrócony do 24 tygodni w przypadku uzyskania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, ang. <i>rapid virological response</i>); ⊗ u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 zalecany czas trwania terapii wynosi 24 tygodnie; ⊗ zalecane jest przerwanie terapii u chorych, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR, ang. <i>early virological response</i>) po 12 tygodniach trwania leczenia. 	b/d
SIGN 2013 [72]	U dzieci chorych na WZW C (niezależnie od genotypu wirusa) z występowaniem objawów umiarkowanej lub ciężkiej choroby wątroby, zalecane jest stosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną.	A
	U dzieci zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV (niezależnie od stopnia zaawansowania choroby) rozważyć należy zastosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną.	B/3
	U dzieci zakażonych genotypem HCV innym niż 2 lub 3 oraz z łagodnym przebiegiem choroby przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć stosunek potencjalnych korzyści nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	C
	Leczenie dzieci zakażonych genotypem 1 HCV za pomocą inhibitorów proteaz należy wyłączać wyłącznie w ramach badań klinicznych. Terapia powinna być prowadzona przez doświadczonego specjalistę w leczeniu dzieci chorych na WZW C.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
WGO 2013 [76]	U dzieci chorych na WZW C, w zależności od genotypu HCV, zalecane jest stosowanie pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 lub 48 tygodni.	b/d
	Dawka PEG IFN powinna być dobrana indywidualnie do chorego, w przeliczeniu na powierzchnię ciała, natomiast dawka rybawiryny na masę ciała chorego (15 mg/kg/dzień).	b/d
APASL 2012 [64]	Leczenie przeciwwirusowe zalecane jest u dzieci pomiędzy 2. a 17. r.ż.	II-2
	Dawka PEG IFN alfa powinna być modyfikowana w zależności od powierzchni ciała chorego.	II-2
NASPGHAN 2012 [70]	U dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C pomiędzy 3 a 17 r.ż. jako leczenie I wyboru, zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej PEG IFN alfa z RIB.	AI/1a
	Zalecany czas trwania terapii wynosi 48 tyg. u dzieci zakażonych genotypem 1 lub 4 oraz 24 tyg. u dzieci zakażonych genotypem 2 lub 3.	AI*/1a
AASLD 2011 [62]	Ze względu na nieustalony profil bezpieczeństwa i skuteczność nie jest rekomendowane stosowanie boceprewiru i telaprewiru u dzieci i młodzieży do 18. roku życia.	b/d
AASLD 2009 [63]	U dzieci w wieku 2-17 lat, zakażonych HCV, powinno zostać rozważone rozpoczęcie terapii według tych samych kryteriów jakie stosowane są podczas kwalifikacji do leczenia chorych dorosłych.	IIa/B
	U dzieci chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C zaleca się terapię PEG IFN alfa-2b w dawce 60 µg/m ² pc/tydzień podawanym w skojarzeniu z RIB w dawce 15 mg/kg mc/dobę, przez okres 48 tygodni.	I/B

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne WHO 2014:

Poziomy rekomendacji:

Silna rekomendacja – w opinii ekspertów, oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem

Siła dowodów:

Umiarkowane dowody – rzeczywisty efekt może być zbliżony do efektu szacowanego, przy możliwości uzyskania odmiennego efektu

Wytyczne SIGN 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na co najmniej jednej metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniu randomizowanym z bardzo niskim ryzykiem błędu o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową lub rekomendacja oparta na metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniach randomizowanych z niskim ryzykiem błędu, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność;

Poziom B – rekomendacja oparta na wysokiej jakości przeglądzie systematycznym badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, lub na takich badaniach o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność lub ekstrapolacja wyników z metaanaliz, przeglądów systematycznych lub badań randomizowanych o bardzo niskim lub niskim ryzyku błędu;

Poziom C - rekomendacja oparta na badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych o niskim ryzyku błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność lub ekstrapolacja wyników z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, lub na takich badaniach o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego;

Siła dowodów:

3 – badania nieanalityczne, takie jak opis przypadku czy serii przypadków.

Wytyczne NASPGHAN 2012:

Poziomy rekomendacji:

A1 – silna rekomendacja oparta na co najmniej jednym badaniu randomizowanym przeprowadzonym na dzieciach z wynikami istotnymi klinicznie i/lub ze zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi

A1* – silna rekomendacja oparta na co najmniej jednym badaniu randomizowanym przeprowadzonym na dorosłych chorych z wynikami istotnymi klinicznie i/lub ze zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi wspartymi co najmniej jednym prawidłowo zaprojektowanym badaniem nierandomizowanym lub obserwacyjnymi badaniami kohortowymi z długookresowymi wynikami przeprowadzonymi na dzieciach

Siła dowodu:

Poziom 1a – dowody o wysokiej sile oparte na jakości badań, skuteczności klinicznej oraz opłacalności (prowadzenie dalszych badań przypuszczalnie nie wpłynie na stwierdzoną efektywność kliniczną)

Wytyczne AASLD 2009:

Poziomy rekomendacji:

Klasa I – rekomendacja oparta na dowodach i/lub powszechnym przekonaniu, że dana procedura diagnostyczna lub terapia jest korzystna, użyteczna i skuteczna;

Klasa IIa – rekomendacja oparta na dowodach/opinii o wadze wykazującej przewagę skuteczności/użyteczności;

Siła dowodów:

Poziom B – dane pochodzące z pojedynczego badania randomizowanego lub z badań nierandomizowanych

Źródło: opracowanie własne

3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C:

Rekomendacje dotyczące finansowania terapii skojarzonej PEG IFN + RIB:

- ⊕ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2013 [69].

Rekomendacje dotyczące finansowania terapii skojarzonej PEG IFN alfa-2a + RIB:

- ⊕ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 [66];

- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2013 [73].

Rekomendacje dotyczące finansowania terapii skojarzonej PEG IFN alfa-2b + RIB:

- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2012 [68];
- ⊕ Rekomendacja SMC z roku 2012 [74];
- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2011 [71].

Rekomendacje dotyczące finansowania rybawiryny:

- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2012 [67].

Terapia skojarzona z zastosowaniem PEG IFN alfa-2a lub PEG IFN alfa-2b w połączeniu z rybawiryną uzyskała pozytywną rekomendację NICE w 2013 roku w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży do 18 roku życia. Komisja uznała stosowanie terapii za wysoce skuteczne oraz generujące niskie koszty. Opinię na temat finansowania i stosowania terapii PEG IFN alfa-2a + RIB wydały także HAS w roku 2014 oraz SMC w roku 2013. W przypadku HAS opinia ta była negatywna. Uzasadnieniem w podjęciu takiej decyzji był brak dostatecznej ilości danych medycznych na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności zastosowania terapii w rzeczonyj populacji, oraz możliwość pojawienia się poważnych działań niepożądanych. Natomiast SMC wydał opinię pozytywną, pod warunkiem stosowania terapii u chorych wcześniej nieleczonych, u których stwierdzono obecność HCV-RNA w surowicy krwi oraz prowadzenia terapii pod ścisłą kontrolą doświadczonego specjalisty.

Terapia skojarzona PEG IFN alfa-2b + RIB uzyskała pozytywne rekomendacje HAS i SMC w roku 2012 oraz PBAC w roku 2011. Zarówno w przypadku HAS jak i SMC warunkiem przyznania pozytywnej rekomendacji było stosowanie terapii u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których stwierdzono obecność HCV-RNA w surowicy oraz z ustabilizowaną niewydolnością wątroby. Dodatkowym warunkiem pozytywnej rekomendacji PBAC było stosowanie terapii u chorych o masie ciała co najmniej 27 kg.

W roku 2012 HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dalszego finansowania terapii z wykorzystaniem rybawiryny.

Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się z poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
PEG IFN + RIB		
NICE 2013 [69]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie PEG IFN alfa-2a lub alfa-2b w skojarzeniu z RIB w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży w ramach zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Powód: Komisja uznała terapię skojarzoną PEG IFN alfa-2a lub PEG IFN alfa-2b z RIB jako terapię o wyższej skuteczności oraz generującą niższe koszty w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. <i>best supportive care</i>) niezależnie od genotypu HCV pomimo istniejących nieprawidłowości związanych z kosztownością terapii.</p>
PEG IFN alfa-2a +RIB		
HAS 2014 [66]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych w rozszerzonym wskazaniu: w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci powyżej 5 roku życia, wcześniej nieleczonych, ze stwierdzoną obecnością HCV-RNA</p> <p>Warunek: Komisja zwraca uwagę na fakt, iż, pomimo konieczności dostosowania dawki leku Pegasys® do powierzchni ciała chorego, biorąc pod uwagę wprowadzoną przez producenta postać farmaceutyczną, nie ma możliwości podania go z większą dokładnością niż do 45 µg.</p> <p>Powód: Leczenie PEG IFN alfa-2a jest wskazane w wyżej wymienionej populacji do momentu wprowadzenia nowszych metod terapeutycznych. Z uwagi na ryzyko wystąpienia zahamowania wzrostu decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być podejmowana indywidualnie.</p>
SMC 2013 [73]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie PEG IFN alfa 2a + RIB w ramach ograniczonego stosowania u dzieci i młodzieży powyżej 5 lat w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorzy wcześniej nieleczeni; ⊕ stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; ⊕ leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty z dziedziny chorób zakaźnych u dzieci lub gastroenterologii dziecięcej. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia.</p>
PEG IFN alfa-2b + RIB		
HAS 2012 [68]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomenduje się dalsze utrzymanie PEG IFN alfa-2b na liście leków refundowanych oraz finansowanie w ramach zarejestrowanych wskazań, w tym w skojarzonym z RIB leczeniu dzieci i młodzieży do 18 roku życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorzy wcześniej nieleczeni; ⊕ stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; ⊕ stwierdzona ustabilizowana niewydolność wątroby. <p>Powód: pojawienie się nowych danych medycznych nie zmieniło decyzji Rady Przejrzystości w kwestii dalszego finansowania terapii.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
SMC 2012 [74]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie PEG IFN alfa-2b +RIB w ramach ograniczonego stosowania u dzieci powyżej 3 roku życia oraz młodzieży chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy wcześniej nieleczeni; ⊗ stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; ⊗ stwierdzona ustabilizowana niewydolność wątroby. <p>Powód: b/d</p>
PBAC 2011 [71]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie terapii PEG IFN alfa-2b+RIB u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ osiągnięcie przez chorego masy ciała 27 kg lub większej; ⊗ chorzy wcześniej nieleczeni. <p>Powód: wynik oceny kosztów i skuteczności leczenia.</p>
RIB		
HAS 2012 [67]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomenduje się dalsze utrzymanie RIB na liście leków refundowanych oraz finansowanie w ramach zarejestrowanych wskazań, w tym w leczeniu skojarzonym z IFN alfa-2b lub PEG IFN alfa-2b, w terapii dzieci i młodzieży do 18 roku życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.</p> <p>Powód: pojawienie się nowych danych medycznych nie zmieniło decyzji Rady Przejrzystości w kwestii dalszego finansowania terapii.</p>

Źródło: opracowanie własne

3.10.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania u dzieci i młodzieży, chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C:

- ⊗ Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2014, dotyczące standardów leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C [65];
- ⊗ Stanowisko Sekcji Pediatricznej PTEiLChZ (Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych) z roku 2004, w sprawie leczenia WZW B i C u dzieci [75].

Według zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów z 2014 roku, u dzieci po ukończeniu 3 roku życia, niezależnie od genotypu wirusa jakim chorzy zostali zakażeni, jako standardowe leczenie

zaleca się terapię dwulekową, opierającą się na podawaniu PEG IFN alfa oraz rybawiryny [65].

Według stanowiska Sekcji Pediatricznej PTEiLChZ, zalecaną metodą leczenia przewlekłego WZW C u dzieci z potwierdzoną obecnością HCV RNA w surowicy jest terapia skojarzona interferonu alfa z rybawiryną, która została uznana za bardziej skuteczną od monoterapii interferonem alfa. Schemat leczenia obejmuje równoległe stosowanie interferonu alfa w dawce 3 MIU podawanej 3 razy w tygodniu oraz rybawiryny w dawce 15 mg/kg/dobę przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV. Terapia chorych dzieci z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań musi być prowadzona w warunkach szpitalnych przez co najmniej 14 dni okresu wstępnego. Przyjęty został następujący schemat oceny skuteczności terapii dla tych dzieci:

Dla dzieci zakażonych genotypem 1 lub 4, 5, 6 czas trwania terapii wynosi 48 tygodni:

Etap I (po 12 tygodniach leczenia): oznaczenie HCV-RNA metodą RT-PCR (ang. *reverse transcription-PCR* – PCR z odwrotną transkryptazą) i jakościową:

- ⊕ HCV-RNA ujemny – kontynuacja pełnej kuracji 48-tygodniowej;
- ⊕ HCV-RNA dodatni – wykonanie oznaczenia HCV-RNA metodą RT-PCR ilościową jeżeli:
 - nastąpiło obniżenie wiremii >2 wartości logarytmicznych należy kontynuować terapię do następnej kontroli w 24-tygodniu leczenia;
 - nastąpiło obniżenie wiremii <2 wartości logarytmicznych – wskazanie do zaprzestania leczenia.

Etap II (po 24 tygodniach leczenia): u dzieci z obniżeniem wiremii >2 wartości logarytmicznych, ponowne wykonanie oznaczenia HCV-RNA jakościowego i w zależności od wyniku:

- ⊕ HCV-RNA ujemny – kontynuacja pełnej kuracji 48-tygodniowej;
- ⊕ HCV-RNA dodatni – wskazanie do zaprzestania leczenia.

Dla dzieci zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV czas trwania terapii wynosi 24 tygodnie bez konieczności wykonywania badań kontrolnych wiremii.

Dodatkowo, Sekcja Pediatria po uwzględnieniu międzynarodowych wytycznych wydała pozytywne stanowisko o możliwości wprowadzenia leczenia skojarzonego peginterferonem alfa-2a z rybawiryną u dzieci, przez 48 tygodni, wg schematu kontroli skuteczności przedstawionego dla terapii z udziałem interferonu alfa [75].

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono jeden dokument wydany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży:

- ⊕ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C” jako świadczenia gwarantowanego [61].

W stanowisku tym uznano za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C”, jako świadczenia gwarantowanego. Rada Konsultacyjna uznała przedstawiony projekt programu leczenia WZW typu C za zgodny z ówczesnymi standardami leczenia tego schorzenia, aprobowany przez ekspertów klinicznych i o akceptowalnym wpływie na budżet płatnika publicznego. Wnioskowane świadczenie zastąpiło wówczas świadczenie: „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”. Świadczenie przeznaczone było dla chorych powyżej 3. roku życia, z przewlekłym WZW typu C i spełniających następujące kryteria: obecność HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. Finansowanymi interwencjami były pegylowany, rekombinowany oraz naturalny interferon alfa-2a i alfa-2b, a także rybawiryna.

Ponadto odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez AOTMiT, opisujące rekomendację Prezesa AOTMiT oraz stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania leków stosowanych w leczeniu WZW C w populacji chorych dorosłych:

- ⊕ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus® (rybawiryna) w ramach programu
-

lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [59];

- ⊕ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C [60].

Zgodnie z tymi dokumentami, terapia skojarzona PEG IFN alfa-2a+RIB jest leczeniem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej oraz znanym profilem bezpieczeństwa. W roku 2009, Rada Konsultacyjna AOTM nie zarekomendowała finansowania peginterferonu alfa-2a ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast zaleciła dalsze utrzymanie dotychczasowej formy finansowania w ramach programu lekowego, z rozszerzeniem wskazania o chorych dotychczas nieleczonych. Zgodnie z opinią Rady Konsultacyjnej, obecny sposób finansowania terapii jest korzystny dla chorych, zapewnia im odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Umieszczenie PEG-IFN alfa-2a w wykazie leków refundowanych generowałoby wyższe koszty terapii dla chorego. Prezes AOTM w roku 2013 wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją rybawiryny w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, stosowanej wyłącznie z PEG IFN alfa-2a u dorosłych.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM 2013 [59]	RIB	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus® (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa za zasadne finansowanie leku Copegus® w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a wydawanym bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, z zaproponowanym instrumentem podziału ryzyka.</p> <p>RIB w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV, posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną oraz znany profil bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.</p>
Rada Konsultacyjna AOTM 2009 [61]	Pegylowany, rekombinowany oraz naturalny interferon alfa-2a, rybawiryna	Pozytywna	<p>Rekomendacje: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C”, zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawiony projekt programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) jest aprobowanym przez ekspertów klinicznych odbiciem obecnych standardów leczenia tego schorzenia oraz wiąże się z akceptowalnym, prognozowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Wnioskowane świadczenie zastępuje świadczenie: „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”.</p>
Rada Konsultacyjna AOTM 2009 [60]	PEG IFN alfa-2a	Pozytywna	<p>Rekomendacje: Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PEG IFN alfa-2a w leczeniu WZW C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania terapii o chorych dotychczas nieleczonych.</p> <p>Uzasadnienie: PEG IFN alfa-2a w połączeniu z RIB stanowią efektywną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Obecny sposób finansowania zapewnia chorym odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania terapii nie zostały przedstawione. Ze względu na brak RIB w wykazie leków refundowanych wzrósłby koszt terapii dla chorego.</p>

Źródło: opracowanie własne

3.10.6. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna leczenia WZW C u dzieci i młodzieży w Polsce opiera się na *Programie lekowym leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)*. W jego ramach finansowane jest stosowanie u chorych w wieku od 3. do 18. r.ż. peginterferonu alfa-2b lub rekombinowanego interferonu alfa-2b. Oba mogą być stosowane:

- ⊕ w monoterapii (u osób dializowanych, przed i po przeszczepach narządowych, z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę);
- ⊕ w skojarzeniu z rybawiryną (u osób nieleczonych uprzednio interferonami).

Peginterferon alfa-2b może być także podawany w skojarzeniu z rybawiryną u chorych z nawrotem zakażenia lub po nieskutecznym leczeniu interferonami oraz w skojarzeniu z rybawiryną i telaprewirem lub rybawiryną i boceprewirem u chorych uprzednio leczonych lub nieleczonych powyżej 18 r.ż.

Do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikują się chorzy w wieku powyżej 3. roku życia chorujący na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, u których: stwierdzona została obecność HCV-RNA w surowicy lub tkance wątrobowej, stwierdzono obecność przeciwciał anti-HCV, zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby lub z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV (niezależnie od zaawansowania choroby).

Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia interferonem rekombinowanym obejmują:

- ⊕ przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego;
- ⊕ nietolerancję lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego.

Szczegóły dotyczące tego programu lekowego znajdują się w Załączniku 11.1. Przedstawiono jedynie te części programu, które dotyczą leków stosowanych u chorych w wieku od 3. do 18. roku życia.

4. Interwencja

4.1. Pegylowany interferon alfa-2a

Produkt leczniczy Pegasys® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 20 czerwca 2002 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Produkt Pegasys® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań pegylowanego interferonu alfa-2a [6].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) peginterferon alfa-2a należy do grupy farmakoterapeutycznej: immunostymulanty; interferony; kod ATC: L 03 AB 11 [6].

4.1.1. Działanie leku

Peginterferon alfa-2a jest to lek powstały w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a i cząsteczki PEG (ang. *polyethylene glycol* – glikol polietylenowy) – bis-monometoksyglikolu polietylenowego. W warunkach *in vitro*, wykazuje on działanie przeciwwirusowe oraz antyproliferacyjne, typowe dla interferonu alfa-2a.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, którzy odpowiadają na leczenie produktem Pegasys®, zmniejszenie miana HCV RNA ma miejsce w dwóch etapach. W pierwszej fazie miano wirusa zmniejsza się w czasie od 24 do 36 godzin od momentu podania pierwszej dawki. W drugiej fazie (kolejne 4 do 16 tygodni), do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną [6].

4.1.2. Zarejestrowane wskazanie

PEG IFN alfa-2a zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- ⊕ leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych;
- ⊕ leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych i dzieci [6].

Dzieci i młodzieź w wieku lat 5 i powyżej

Preparat Pegasys® w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych oraz ze stwierdzonym HCV RNA. Podczas podejmowania decyzji o wdrożeniu leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu [6].

4.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem Pegasys® powinno być rozpoczęte wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C [6].

U dzieci i młodzieży od 5 do 17 roku życia z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powierzchnią ciała większą niż 0,7 m² dawka peginterferonu alfa-2a ustalana jest indywidualnie w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorego:

- ⊕ 0,71-0,74 m² pc: dawka tygodniowa 65 µg;
- ⊕ 0,75-1,08 m² pc: dawka tygodniowa 90 µg;
- ⊕ 1,09-1,51 m² pc: dawka tygodniowa 135 µg;
- ⊕ powyżej 1,51 m² pc: dawka tygodniowa 180 µg [6].

U dzieci i młodzieży produkt Pegasys® należy stosować w ampułkostrzykawkach, ponieważ podanie produktu we wstrzykiwaczu uniemożliwia modyfikację dawkowania jaka jest konieczna u ww. chorych. U chorych, u których leczenie rozpoczęto przed ukończeniem 18 roku życia, należy podawać dawki pediatryczne do końca terapii [6].

Chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować lek przez 24 tygodnie, natomiast chorzy zakażeni innymi genotypami powinni być leczeni przez 48 tygodni [6].

4.2. Rybawiryna

Rybawiryna jest substancją czynną produktów leczniczych m.in. preparatu Copegus®, Rebetol®, Ribavirin Aurobindo®, Ribavirin Teva®, Ribavirin Mylan® i Vilarib®.

Poniższy opis rybawiryny przedstawiono na podstawie produktu leczniczego Copegus®. Preparat ten posiada wskazanie do stosowania w skojarzeniu z interferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2a u dorosłych (u dzieci stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa). Pozostałe preparaty zostały zarejestrowane jako lek do stosowania w skojarzeniu z interferonem alfa-2a u dorosłych (Ribavirin Aurobindo®), interferonem alfa-2b u dorosłych i dzieci (Ribavirin Teva®, Ribavirin Mylan® i Vilarib®) oraz interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dorosłych i dzieci (Rebetol®). Zatem obecnie żaden produkt leczniczy zawierający rybawirynę nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u dzieci. Niemniej, należy zauważyć, że w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Pegasys®* [6], podano dokładne wytyczne co do dawkowania rybawiryny u dzieci oraz opisano profil bezpieczeństwa takiej terapii. Brak zapisu w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Copegus®* [5] odnośnie możliwości stosowania rybawiryny u dzieci wynika z braku harmonizacji druków i jest ograniczeniem formalnym.

Produkt Copegus® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 13 grudnia 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Polska Sp. z o.o. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych zawierających 200 mg lub 400 mg rybawiryny [5].

Według klasyfikacji ATC rybawiryna należy do grupy farmakoterapeutycznej: nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy); kod ATC: J 05 AB 04 [5].

4.2.1. Działanie leku

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym o potwierdzonym działaniu przeciwko niektórym wirusom DNA i RNA. Mechanizm działania przeciwwirusowego produktu w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a nie jest znany [5].

Doustna postać rybawiryny stosowana w monoterapii przewlekłego WZW C nie prowadzi do eliminacji wirusa zapalenia wątroby typu C z surowicy ani do poprawy wyników histologicznych wątroby podczas 6 do 12 miesięcy terapii oraz 6 miesięcy po zakończeniu terapii [5].

4.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Bezpieczeństwo zastosowania oraz skuteczności leczenia rybawiryny w połączeniu z peginterferonem alfa-2a lub alfa-2b u chorych w wieku poniżej 18 roku życia nie zostało wystarczająco określone. W tej grupie wiekowej produkt nie jest zalecany, ze względu na to, iż w tej grupie wiekowej dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone [5].

Rybawiryna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazana jest do stosowania w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i interferonem alfa-2a [5].

Podawanie produktu w takiej kombinacji rekomendowane jest u dorosłych chorych, ze stwierdzonym w surowicy HCV-RNA (w tym chorzy z wyrównaną marskością wątroby). Leczenie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a wskazane jest także u chorych z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby [5].

Rybawiryna wskazana jest w leczeniu skojarzonym z pegylovanym interferonem alfa-2a u chorych wcześniej nieleczonych lub po nieskutecznej monoterapii interferonem alfa lub też w połączeniu z rybawiryną [5].

Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Copegus® w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, produkt ten nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat [5].

4.2.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Ponieważ niniejsza analiza odnosi się do leczenia dzieci chorych na WZW C, poniżej przedstawiono dawkowanie dla tego leku w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a, opisane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Pegasys®* [6].

U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat, chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C, zalecana dawka rybawiryny szacowana jest w oparciu o masę ciała, z dawką celowaną na poziomie 15 mg/kg mc/dobę, podawaną w dwóch porcjach. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała na poziomie 23 kg lub powyżej, schemat dawkowania tabletek z 200 mg rybawiryny przedstawiony jest w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat

Masa ciała	Dawka dobową rybawiryny	Liczba tabletek rybawiryny
23-33 kg	400 mg/dobę	1 tabletką 200 mg rano; 1 tabletką 200 mg wieczorem
34-46 kg	600 mg/dobę	1 tabletką 200 mg rano; 2 tabletki 200 mg wieczorem
47-59 kg	800 mg/dobę	2 tabletki 200 mg rano; 2 tabletki 200 mg wieczorem
60-74 kg	1000 mg/dobę	2 tabletki 200 mg rano; 3 tabletki 200 mg wieczorem
≥75 kg	1200 mg/dobę	3 tabletki 200 mg rano; 3 tabletki 200 mg wieczorem

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys®* [6].

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [49] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [52] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u dzieci powyżej 5 lat i młodzieży chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, jak również na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)*.

Większość odnalezionych wytycznych zagranicznych, jak również zalecenia wydane przez polską Grupę Ekspertów w 2011 roku, w przypadku leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u chorych poniżej 18. roku życia zaleca stosowanie pegylowanych interferonów alfa podawanych w skojarzeniu z rybawiryną. Wszystkie zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania tych leków w populacji docelowej dla niniejszego raportu są pozytywne. Także rekomendacje dotyczące finansowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny wydane przez AOTM były pozytywne, choć nie odnosiły się bezpośrednio do chorych poniżej 18. roku życia.

Peginterferon alfa-2a finansowany jest obecnie u dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C. Peginterferon alfa-2b finansowany jest natomiast także u dzieci i młodzieży powyżej 3. roku życia, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i po niepowodzeniu leczenia. W ramach omawianego programu lekowego w leczeniu dzieci powyżej 3. roku życia oraz młodzieży finansowany jest również rekombinowany interferon alfa-2b, jednak jedynie w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania peginterferonów. Zatem nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie.

Ponadto w programie lekowym zapisano, że u osób w wieku 3-18 lat należy stosować peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną lub, w przypadku przeciwwskazań do takiej terapii skojarzonej, w monoterapii. Zatem zasadne jest porównywanie interwencji ocenianej

w niniejszym raporcie (peginterferon alfa-2a+rybawiryna) jedynie z lekami także skojarzonymi z rybawiryną.

Biorąc pod uwagę powyższą analizę, należy uznać, że komparatorem dla pegylowanego interferonu alfa-2a (w skojarzeniu z rybawiryną) w populacji dzieci powyżej 5. roku życia i młodzieży chorych na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, jest finansowany obecnie w tym wskazaniu **peginterferon alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną)**.

5.1. Pegylowany interferon alfa-2b

Peginterferon alfa-2b jest substancją czynną produktów leczniczych PegIntron® oraz ViraferonPeg®. W związku z brakiem różnic we wskazaniu oraz dawkowaniu ww. leków, poniżej zostanie przedstawiona charakterystyka jednego z wybranych preparatów.

Produkt leczniczy PegIntron® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 maja 2000 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Merck Sharp & Dohme Limited. Produkt jest dostępny w postaci proszku oraz rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [7].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej peginterferon alfa-2b należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące. Interferony; kod ATC: L 03 AB 10 [7].

5.1.1. Działanie leku

Peginterferon alfa-2b powstał z połączenia rekombinowanego interferonu alfa-2b z glikolem monometoksypolietylenowym, za pomocą wiązania kowalencyjnego.

Mechanizm działania interferonów polega na łączeniu się ze specyficznymi receptorami błonowymi. Po połączeniu zapoczątkowywany jest ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Proces ten w pewnym stopniu warunkuje rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa oraz proliferację komórek, a także zmianę aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów. Dokładny mechanizm działania przeciwwirusowego rekombinowanego interferonu alfa-2b nie jest znany. Zakłada się, że następuje zmiana metabolizmu komórki gospodarza. Działanie to wywołuje zahamowanie

replikacji wirusa, lub (w wypadku zajścia replikacji) uniemożliwia opuszczenie komórki przez wiriony potomne.

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

PEG IFN alfa-2b zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zarówno u dorosłych jak i u dzieci.

Dzieci i młodzież w wieku lat 3 i powyżej

U dzieci i młodzieży peginterferon alfa-2b wskazany jest w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną (terapia dwulekowa) u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, którzy wcześniej nie byli leczeni, a także nie wykazują cech dekompensacji czynności wątroby oraz ze stwierdzonym HCV-RNA. Podczas podejmowania decyzji o wdrożeniu leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu.

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte oraz kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

Produkt PegIntron® należy podawać raz w tygodniu, w formie wstrzyknięcia podskórnego. Dawkowanie u dzieci w wieku od 3 do 18 roku życia uzależnione jest od powierzchni ciała. Rekomenduje się dawkę 60 µg/m² powierzchni ciała na tydzień.

Chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować lek przez 24 tygodnie, natomiast chorzy zakażeni genotypem 1 lub 4 powinni być leczeni przez jeden rok.

6. Analiza systemu refundacji

Jak wspomniano wcześniej, zarówno interferony rekombinowane, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, jak i rybawiryna są finansowane obecnie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w ramach *Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)* i są wydawane bezpłatnie [34]. Peginterferon alfa-2a jest jednak obecnie finansowany wyłącznie w populacji chorych dorosłych, natomiast peginterferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu wszystkich chorych,

niezależnie od wieku. Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w rozdziale 11.1.

Wnioskowanym sposobem finansowania peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną jest zatem rozszerzenie wyżej wspomnianego programu lekowego poprzez włączenie analizowanego schematu leczenia do stosowania w populacji dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania peginterferonu alfa-2a, peginterferonu alfa-2b oraz rybawiryny.

Tabela 8.
Szczegóły dotyczące finansowania PEG IFN alfa-2a, PEG IFN alfa-2b oraz RIB ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Peginterferon alfa-2a	Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	1074.1, Peginterferonum alfa-2a	405,00	425,25	425,25	Bezpłatne
	Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem		664,99	698,24	698,24	Bezpłatne
	Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml			810,00	850,50	850,50	Bezpłatne
	Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)		664,99	698,24	698,24	Bezpłatne
	Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/0,5 ml			810,00	850,50	850,50	Bezpłatne
Peginterferon alfa-2b	PegIntron®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zestaw (1 wstrz. + 1 igła + 2 waciki)	1074.2, Peginterferonum alfa-2b	297,00	311,85	311,85	Bezpłatne
	PegIntron®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.		712,80	748,44	748,44	Bezpłatne
	PegIntron®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml			475,20	498,96	498,96	Bezpłatne
	PegIntron®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml			891,00	935,55	935,55	Bezpłatne
	PegIntron®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml			594,00	623,70	623,70	Bezpłatne
Ribavirinum	Copegus®, tabl. powł., 400 mg	56 tabl. powł.	1075.0, Ribavirinum	1 261,98	1 325,08	1 324,90	Bezpłatne
	Copegus®, tabl. powł., 200 mg	168 tabl. powł.		1 893,02	1 987,67	1 987,34	Bezpłatne
	Rebetol®, tabl. powł., 200 mg	140 kaps.		1 577,26	1 656,12	1 656,12	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [34]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■, ■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

analitka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wirusowe zapalenie wątroby typu C) oraz interwencji badanej (peginterferon alfa-2a podawany w skojarzeniu z rybawiryną). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline i Embase zastosowano deskryptory pozwalające na uzyskanie bardziej czułych wyników wyszukiwania, odwołujące się do tytułu, abstraktu, typu publikacji oraz, tylko w bazie Embase, nazw handlowych leków. Dodatkowo, w bazie Medline oraz wykorzystano rozszerzenia poszczególnych słów ze słownika haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH). Natomiast przeszukiwanie w bazie The Cochrane Library prowadzono w pełnym tekście doniesień.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

7.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [49]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, wcześniej nieleczeni, mający powierzchnię ciała większą niż 0,7 m²;
- ⊕ **interwencja:** pegylowany interferon alfa-2a (masa cząsteczkowa 40 kDa²) w postaci iniekcji podskórnych (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała) w skojarzeniu z rybawiryną przyjmowaną doustnie (dawka szacowana w oparciu o masę ciała);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy lub chorzy poddani wcześniejszemu leczeniu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

¹ przeglądy spełniające kryteria Cook [14]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

² peginterferon alfa-2a zawarty w leku Pegasys® jest wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli* i ma masę cząsteczkową równą 40 kDa

7.3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 469 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

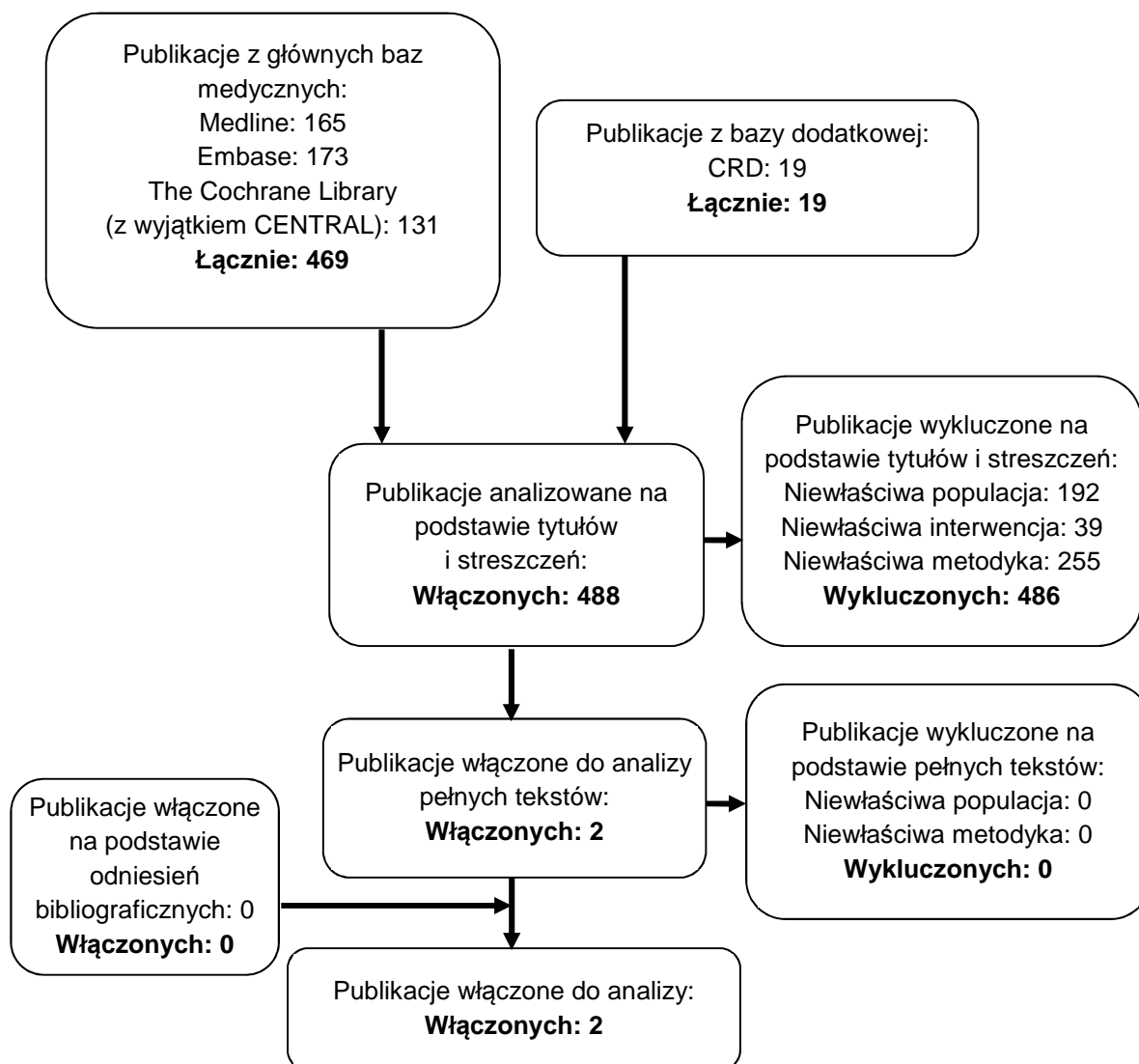
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 19 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne (*Hartwell 2014* [82], *Druyts 2013* [78]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 7.7., a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 11.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych przeglądach bazy medyczne zostały przeszukane do października lub listopada 2012 roku, co wiązało się z pominięciem badań opublikowanych w ostatnich dwóch latach.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.8.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wirusowe zapalenie wątroby typu C) oraz interwencji badanej (peginterferon alfa-2a podawany w skojarzeniu z rybawiryną) i interwencji kontrolnej (peginterferon alfa-2b w

skojarzeniu z rybawiryną). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki.

Dodatkowo, w odniesieniu do komparatora zastosowano słowa kluczowe, które połączono operatorem OR ze słowami opisującymi interwencję, pozwalające na odnalezienie badań bezpośrednio porównujących peginterferon alfa-2a z peginterferonem alfa-2b, a w przypadku ich braku, także badań jednoramiennych dla peginterferonu alfa-2b, które można by zestawić z takimi badaniami dla peginterferonu alfa-2a. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

W II etapie przeglądu zastosowano te same deskryptory co w I etapie (szczegółowy opis w rozdziale 7.3.1)

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings (MeSH)* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health (NIH – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych)* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z wybranym komparatorem (badań bezpośrednio porównujących te interwencje lub, w przypadku ich braku, badań jednoramiennych dla obu tych leków).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, wcześniej nieleczeni, mający powierzchnię ciała większą niż 0,7 m²;
- ⊕ **interwencja:** pegylowany interferon alfa-2a (masa cząsteczkowa 40 kDa³) w postaci iniekcji podskórnych (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała) w skojarzeniu z rybawiryną przyjmowaną doustnie (dawka szacowana w oparciu o masę ciała);
- ⊕ **komparator:**
 - pegylowany interferon alfa-2b podawany w postaci iniekcji podskórnych (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała) w skojarzeniu z rybawiryną przyjmowaną doustnie (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała);
 - ponieważ zakładanym celem przeglądu było włączenie wszystkich doniesień dla interwencji badanej, kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy (peginterferonu alfa-2a);

³ peginterferon alfa-2a zawarty w leku Pegasys® jest wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA z *Escherichia coli* i ma masę cząsteczkową równą 40 kDa

- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)⁴, badania, w których udział brało co najmniej 10 osób w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy lub chorzy poddani wcześniejszemu leczeniu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:**
 - niezgodny z założonym , inny niż wyżej wymieniony;
 - kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy (peginterferonu alfa-2a);
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy⁵;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

⁴ Przyjęto podejście, że w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator, do analizy włączane będą badania jednoramienne także dla komparatora

⁵ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania peginterferonu alfa-2a, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Ze względu na charakter publikacji urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA i URPLW MiPB), dopuszczano także włączenie komunikatów mających charakter ogólny, niezależnie od wskazania. Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień były zgodne z wyżej przedstawionymi.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 8 608 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 89 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 32 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji (w tym dane NIH, włączone na podstawie odniesień bibliograficznych).

Do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne *Rosen 2013* [86] dotyczące porównania pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną względem pegylowanego interferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną, na podstawie którego możliwa jest ocena efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Dodatkowo włączono następujące badania eksperymentalne, w celu uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej przy zastosowaniu peginterferonu alfa-2a i rybawiryny:

- ⊕ badanie randomizowane PEDS-C⁶ – abstrakt konferencyjny *Rosenthal 2008* [87], publikacje *Schwarz 2011* [88], *Rodrigue 2011* [85] oraz *Murray 2007* [83]; w analizie wykorzystano także dane dotyczące badania PEDS-C z rejestru badań klinicznych NIH, które nie zostały przedstawione w żadnej z publikacji do tego badania [84];
- ⊕ badanie jednoramienne, prospektywne *Służewski 2012* [89];
- ⊕ badanie jednoramienne, prospektywne *Sokal 2010* [90].

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje pochodzące ze stron EMA, FDA i URPLW MiPB:

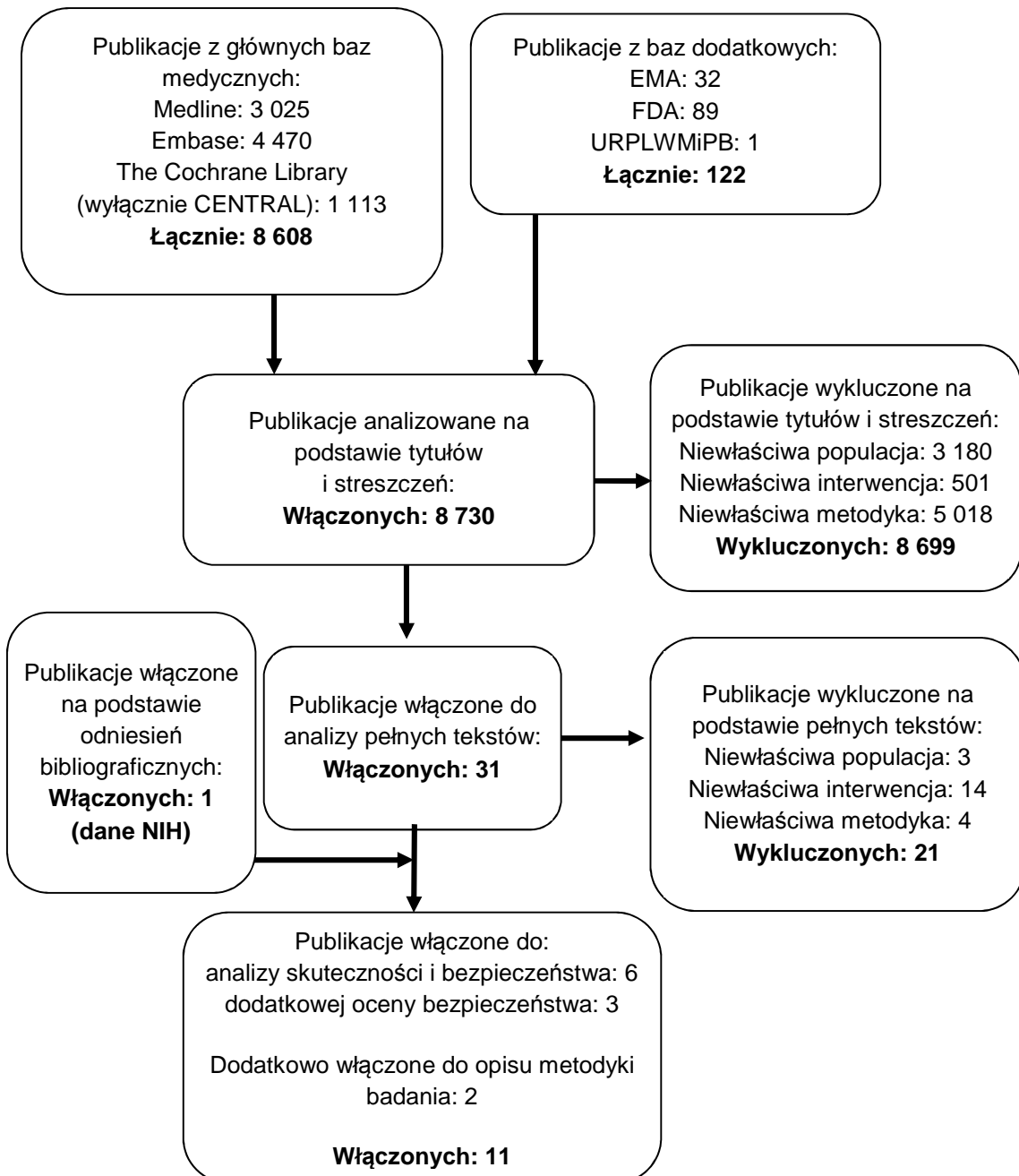
- ⊕ 2 doniesienia ze strony EMA: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®* [6] oraz raport *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) [79];
- ⊕ 1 doniesienie ze strony FDA: dokument zawierający *Charakterystykę Produktu Leczniczego Pegasys®*, zawierający ostrzeżenia dotyczące stosowania leku [81].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych NIH odnaleziono 1 publikację opisującą badania kliniczne zakończone (nieopublikowane). Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.8.

⁶ Badanie porównujące terapię PEG IFN alfa-2a skojarzoną z RIB względem monoterapii PEG IFN alfa-2a. W niniejszym raporcie przedstawiono jedynie pojedyncze ramię z badania, dotyczące leczenia skojarzonego PEG IFN alfa-2a z rybawiryną.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [14]. W załączniku 11.9 (Tabela 36) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [25]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [165], a badania jednoramienne, eksperymentalne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [164]. W załączniku 11.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [161] (Tabela 40 w załączniku 11.9).

7.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi wirusologicznej) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*).

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy

wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Zródło: opracowanie własne

7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: *Hartwell 2014* [82] oraz *Druyts 2013* [78], spełniające kryteria włączenia do analizy w aspekcie populacji i interwencji, podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Celem obu przeglądów była ocena skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b, stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C.

Odnalezione przeglądy systematyczne spełniały wszystkie kryteria systematyczności Cook. Pośród badań włączonych w przeglądach znalazło się jedno badanie randomizowane (RCT, ang. *randomized controlled trial*) analizujące skuteczność PEG IFN alfa-2a + RIB względem PEG IFN alfa-2a + PLC (badanie *PEDS-C* [88]), z którego przedstawiono jedynie dane dotyczące grupy chorych leczonych PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z RIB. W każdym z przeglądów opisano również te same 7 badań jednoramiennych, które (z wyjątkiem badania *Sokal 2010* [90] oceniającego PEG IFN alfa-2a + RIB) nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, z uwagi na niespełnienie odpowiednich kryteriów określonych w rozdziale 7.4.2 (w 5 badaniach oceniano PEG IFN alfa-2b, natomiast badanie *Zhang 2005* zostało opublikowane w języku chińskim).

Na podstawie przedstawionych w obu przeglądach wyników stwierdzono, że zarówno PEG IFN alfa-2a jak i PEG IFN alfa-2b podawane w skojarzeniu z rybawiryną stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży (odpowiedź wirusologiczna uzyskana u znacznego odsetka tych chorych). W przypadku obu peginterferonów alfa, wyższy odsetek odpowiedzi raportowano w przypadku chorych z genotypem 2 i 3 niż z genotypem 1. W badaniu *PEDS-C*, u 15% dzieci wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie zdrowia psychicznego, a u 5% dzieci odnotowano pogorszenie w skali jakości życia dotyczącej depresji. U zdecydowanej większości chorych nie wystąpiła jednak żadna zmiana w jakości życia.

Raportowano niewielki odsetek nawrotu wirerii u chorych oraz nieliczne przypadki przerwania udziału w badaniu z uwagi na brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, ból głowy, bóle mięśni lub stawów, objawy ze strony układu pokarmowego, neutropenia, leukopenia oraz niedokrwistość, a także dermatologiczne, tj. zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd oraz łysienie. Wykazano, iż leczenie peginterferonami u chorych w okresie wzrostu nieznacznie wpływa na jego zahamowanie, niemniej jednak na podstawie większości przytoczonych badań stwierdzono powrót do wartości normalnych po zakończeniu leczenia. Wyjątek stanowi badanie *PEDS-C*, w którym wyniki świadczą o utrzymujących się zaburzeniach wskaźnika wzrost-wiek po 2 latach okresu obserwacji od momentu zakończenia leczenia (dane te jednak zostały przedstawione łącznie dla grup PEG IFN alfa-2a + RIB i PEG IFN alfa-2a + placebo).

Na podstawie analizowanych badań (prawdopodobnie poprzez zestawienie wyników dla PEG IFN alfa-2a i dla PEG IFN alfa-2b) nie stwierdzono istotnych różnic między ocenianymi interwencjami w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży chorych na wirusowe zapalenie typu C.

Szczegółowe charakterystyki włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w 11.6.

7.8. Włączone badania pierwotne

7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy zostały włączone cztery badania. Jedno badanie retrospektywne, obserwacyjne (badanie *Rosen 2013* [86]), jedno badanie randomizowane (badanie *PEDS-C*: abstrakt konferencyjny *Rosenthal 2008* [87], publikacje: *Schwarz 2011* [88], *Rodrigue 2011* [85], *Murray 2007* [83] oraz dane NIH [84]⁷) oraz dwa jednoramienne badania prospektywne, eksperymentalne (badania *Służewski 2012* [89] i *Sokal 2010* [90]).

Badanie retrospektywne *Rosen 2013* jest badaniem dwuramiennym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a względem peginterferonu alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną. W randomizowanym badaniu *PEDS-C*

⁷ Publikacja *Murray 2007*, która stanowi protokół do badania *PEDS-C* oraz dane NIH zostały włączone do analizy w celu uzupełnienia informacji dotyczących metodyki badania.

porównywano PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB względem monoterapii PEG IFN alfa-2a. W dalszej części raportu przedstawiono jedynie informacje z pojedynczego ramienia z tego badania, w którym interwencją był PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB. Dane dla grupy kontrolnej (PEG IFN alfa-2a + placebo) nie zostały przedstawione, ponieważ ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a w monoterapii nie była celem niniejszej analizy. Pozostałe dwa badania jednoramienne, eksperymentalne miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną.

Wszystkie włączone badania były prowadzone w więcej niż jednym ośrodku. Badanie *Rosen 2013* prowadzono w 9 ośrodkach w Izraelu, badanie *PEDS-C* w 11 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, badanie *Służewski 2012* w 5 ośrodkach w Polsce, natomiast badanie *Sokal 2010* w 6 ośrodkach w 5 różnych państwach.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *PEDS-C* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie *Rosen 2013* zostało zakwalifikowane do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych, badanie *PEDS-C* do kategorii IIA, a oba badania jednoramienne do kategorii IVC. Jakość badania *PEDS-C* oceniono za pomocą skali Jadad, na podstawie której otrzymało ono 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów. Jakość danych w badaniach jednoramiennych określono w skali NICE, której wynik wyniósł w obu badaniach 7/8 punktów (brak stwierdzenia że chorzy byli włączani kolejno). W badaniu *Rosen 2013* jakość danych oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby oceniono na 4 gwiazdki, porównywalność na 1 gwiazdkę, a punkty końcowe na 3 gwiazdki (najwyższa możliwa ocena).

We wszystkich przedstawionych badaniach populację stanowiły dzieci i młodzież chorzy na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, rozpoznane na podstawie obecności przeciwciał anty-HCV oraz oceny wirerii HCV RNA. W badaniach *PEDS-C*, *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010* wszyscy chorzy nie byli wcześniej leczeni, natomiast w badaniu *Rosen 2013* włączono do badania 4 (13,3%) chorych, którym podawano uprzednio leki z grupy interferonów (pomimo iż wcześniejsza terapia lekami z grupy interferonów nie jest zgodna z kryteriami włączenia do niniejszej analizy, badanie włączono, uznając, iż stosunkowo niewielki odsetek takich chorych stanowi jedynie ograniczenie analizy).

Dawki leków stosowane w badaniach wyznaczano w przeliczeniu na powierzchnię ciała (pc) (PEG IFN alfa-2a: 180 µg/1,73 m² pc (badanie *Rosen 2013* i *PEDS-C*) lub 100 µg/m² pc (badanie *Służewski 2012* i *Sokal 2010*) lub na masę ciała (mc) (RIB: 15 mg/kg mc, PEG IFN alfa-2b: 1,5 mg/kg mc). Peginterferon alfa-2a lub alfa-2b podawano podskórnie raz w

tygodniu, natomiast rybawirynę doustnie, jako dawkę dobową. W publikacji *Rosen 2013* podano, iż PEG IFN alfa-2a podawano w dawce 180 mg/m² pc, niemniej jednak po konsultacji z autorami badania uzyskano informację o błędzie w publikacji. Autorzy potwierdzili, iż dawkowanie tego leku wynosiło 180 µg/1,73 m² pc.

We wszystkich włączonych badaniach leczenie podawano przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu zakażonego wirusa. Krótszy czas trwania leczenia wskazany był u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3. Wyjątek stanowi badanie *PEDS-C*, w którym okres podawania leków zależny był od uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 24 tygodniach leczenia (dłuższy okres leczenia dotyczył chorych z ujemnym wynikiem na obecność wiremii HCV po 24 tygodniach). Całkowity okres obserwacji w badaniach *Rosen 2013*, *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010* stanowił czas trwania leczenia przedłużony o 24 tygodnie, zaś w badaniu *PEDS-C* o 104 tygodnie.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.7).

Tabela 10.
Metodyka badań włączonych do analizy

Badania	<i>Rosen 2013</i>	<i>PEDS-C (Rosenthal 2008, Schwarz 2011, Rodrigue 2011, Murray 2007)</i>	<i>Służewski 2012</i>	<i>Sokal 2010</i>
Metodyka	Obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienna, wieloośrodkowe	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe [^]	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienna, wieloośrodkowe	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienna, wieloośrodkowe
Okres leczenia	Okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 24 lub 48 tygodni. 	Okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z ujemnym wynikiem na obecność wiremii HCV po 24 tygodniach – 48 tygodni; ⊗ chorzy z dodatnim wynikiem na obecność wiremii HCV po 24 tygodniach – 24 tygodnie. 	Okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 3 HCV – 24 lub 48 tygodni. 	Okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 24 tygodnie.

Badania	Rosen 2013	PEDS-C (Rosenthal 2008, Schwarz 2011, Rodrigue 2011, Murray 2007)	Służewski 2012	Sokal 2010
Okres obserwacji	<p>Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 72 tygodnie; chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 48 lub 72 tygodnie. 	<p>Okres obserwacji: okres leczenia+104 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ujemnym wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 152 tygodnie; chorzy z dodatnim wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 128 tygodni. 	<p>Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 72 tygodnie; chorzy zakażeni genotypem 3 HCV – 48 lub 72 tygodnie. 	<p>Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6 HCV – 72 tygodnie; chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 48 tygodni.
Liczba chorych	<ul style="list-style-type: none"> grupa badana: 10 chorych; grupa kontrolna: 20 chorych. 	55 chorych (w grupie PEG IFN alfa-2a + RIB)	44 chorych	65 chorych
Interwencja badana	PEG IFN alfa-2a 180 µg/1,73 m ² pc/tydzień + RIB 15 mg/kg mc po/dobę	PEG IFN alfa-2a 180 µg/1,73 m ² pc/tydzień + RIB 15 mg/kg mc po/dobę	PEG IFN alfa-2a 100 µg/m ² pc/tydzień + RIB 15 mg/kg mc po/dobę	PEG IFN alfa-2a 100 µg/m ² pc/tydzień + RIB 15 mg/kg mc po/dobę
Interwencja kontrolna	PEG IFN alfa-2b 1,5 mg/kg mc pc/tydzień + RIB 15 mg/kg mc po/dobę	n/d	n/d	n/d
Skala Jadad/ Skala NOS/ Skala NICE	<p>Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p>	Skala Jadad: 5/5	Skala NICE: 7/8	Skala NICE: 7/8
Klasyfikacja AOTMiT	IIID	IIA	IVC	IVC
Sponsor	brak danych	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Food and Drug Administration Office of Orphan Products Development, National Institutes of Health/National Center for research resources Colorado CTSI grant, Hoffman LaRoche (Nutley NJ)	grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego	grant (Roche Company)
Liczba ośrodków	b/d (Izrael)	11 (Stany Zjednoczone)	5 (Polska)	6 (Belgia, Wielka Brytania, Szwecja, Brazylia, Łotwa)

Badania	Rosen 2013	PEDS-C (Rosenthal 2008, Schwarz 2011, Rodrigue 2011, Murray 2007)	Służewski 2012	Sokal 2010
Podjęcie do testowania hipotezy	n/d	superiority	n/d	n/d

^ przedstawiono jedynie informacje dotyczące pojedynczego ramienia z badania, w którym interwencją był PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB

Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w badaniach Rosen 2013, PEDS-C (abstrakt konferencyjny Rosenthal 2008, publikacje Schwarz 2011, Rodrigue 2011), Służewski 2012 oraz w badaniu Sokal 2010.

W ramach porównania bezpośredniego PEG IFN alfa-2a z PEG IFN alfa-2b, na podstawie badania Rosen 2013, możliwe było przeprowadzenie analizy następujących punktów końcowych:

- ⊕ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, ang. *sustained virological response*);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo, w ramach wykonania szerszej oceny badanej interwencji, postanowiono przedstawić wyniki z pojedynczego ramienia badania PEDS-C oraz wyniki badań jednoramiennych Służewski 2012 oraz Sokal 2010, w których oceniano peginterferon alfa-2a podawany w skojarzeniu z rybawiryną pod względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna;
 - odpowiedź wirusologiczna bezpośrednio po leczeniu (ETR, ang. *end of treatment response*);
 - odpowiedź wirusologiczna (VR, ang. *virological response*);
 - wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, ang. *early virological response*);
 - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, ang. *rapid virological response*);
 - obniżenie wiremii HCV o 1 wartość logarytmiczną;
 - nawrót wiremii po zaprzestaniu leczenia;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Podsumowując, we wszystkich badaniach oceniano trwałą odpowiedź wirusologiczną, definiowaną jako ujemny wynik testu na obecność HCV RNA w surowicy, mierzony 6 miesięcy po zakończeniu podawania badanej interwencji. Jest to punkt końcowy kluczowy dla badań klinicznych dla leków przeciwwirusowych.

W badaniach *PEDS-C* (publikacja *Schwarz 2011*), *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010*, analizowano również odpowiedź wirusologiczną definiowaną jako ETR oraz EVR, natomiast w badaniu *PEDS-C* także RVR, VR, ponadto podano odsetek chorych, u których zaobserwowano obniżenie wiremii o 1 wartość logarytmiczną po tygodniu leczenia.

Jakość życia oceniono w badaniu *PEDS-C* (publikacja *Rodrigue 2011*) w podziale na 3 główne aspekty:

- ⊕ ogólna jakość życia – oceniana przy użyciu kwestionariusza CHQ (ang. *Child Health Questionnaire*) – *Parent Form 50*, będącego standaryzowanym kwestionariuszem przeznaczonym do oceny jakości życia u dzieci między 5 a 18 r.ż.;
- ⊕ funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne – oceniane przy użyciu kwestionariusza CBCL (ang. *Child Behavioral Checklist* – przeznaczonego do oceny funkcjonowania emocjonalnego i behawioralnego dzieci w wieku 6-18 lat) oraz kwestionariusza CDI (ang. *Children's Depression Inventory* – przeznaczonego do oceny zachowań depresyjnych nastolatków);
- ⊕ funkcjonowanie poznawcze – oceniane przy użyciu kwestionariusza BRIEF (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function* – przeznaczonego do oceny funkcji wykonawczych dzieci w wieku od 5 do 18 lat).

W badaniu *PEDS-C* oraz *Sokal 2010* przedstawiono częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych. W badaniu *Sokal 2010* dodatkowo wymienione zostały zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki PEG IFN alfa-2a lub do redukcji dawki RIB. W badaniu *Rosen 2013* oraz *Służewski 2012* podano jedynie zdarzenia niepożądane bez komentarza o ich związku z leczeniem.

W badaniu *PEDS-C* zdarzenia i działania niepożądane klasyfikowano na podstawie *The Pediatric AIDS Toxicity Table*. Podane działania niepożądane określono jako inne niż ciężkie, natomiast zdarzenia niepożądane jako ciężkie.

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego

zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie przedstawiono w załączniku (rozdział 11.7).

Tabela 11.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Rosen 2013, PEDS-C, Służewski 2012 oraz Sokal 2010*

Punkt końcowy	Badanie				Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Rosen 2013	PEDS-C	Służewski 2012	Sokal 2010		
Skuteczność – odpowiedź wirusologiczna						
Odpowiedź wirusologiczna	Wiremia HCV oznaczana za pomocą metody PCR.	Ujemny wynik wiremii definiowany jako <10 IU/ml HCV RNA w surowicy. Wiremia HCV oznaczana za pomocą jakościowej metody PCR (czułość testu 60 IU/ml). Ilościowo oznaczano wiremię na końcu badania na osoczu przechowywanym w -80°C, rozmrożonym jednorazowo. Poziom wiremii mierzono w 1., 3., 5., 12., 24., 48. oraz 72. tygodniu przy użyciu testu o wysokiej wydajności ilościowej (dolny próg czułości 10 IU/ml w osoczu pobranego na EDTA (łac. <i>acidum edeticum</i> – kwas edetynowy))	. Wiremia HCV oznaczana za pomocą jakościowej metody PCR (czułość testu 50 IU/ml) i ilościowej metody PCR (czułość testu 600 IU/ml)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ SVR: wiremię HCV oznaczano za pomocą ilościowej metody PCR (czułość testu: 50 IU/ml); ⊗ EVR: oznaczana za pomocą ilościowej metody PCR 	Odpowiedź wirusologiczna jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia)	SVR jest zwalidowanym punktem końcowym (surogatem) dla progresji WZW i jest rekomendowany przez FDA jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych [16]. Według Pearlman 2011, SVR nie powinien być uznany za surogat, lecz za istotny klinicznie punkt końcowy [41].
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	Trwała odpowiedź na leczenie (SVR, ang. <i>sustained virological response</i>) definiowana jako ujemny wynik na obecność HCV RNA w surowicy, mierzona 24 tygodnie po zakończeniu podawania badanej interwencji.					
Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (ETR)	Nie oceniano	Odpowiedź wirusologiczna bezpośrednio po zakończeniu leczenia (ETR, ang. <i>end of treatment response</i>), definiowana jako ujemny wynik na obecność HCV RNA w surowicy bezpośrednio po zakończeniu leczenia.				Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż SVR
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)	Nie oceniano	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, ang. <i>early virological response</i>) definiowana jako obniżenie stężenia wiremii HCV o co najmniej 2 wartości logarytmiczne w stosunku do wartości sprzed leczenia lub jej niewykrywanie po 12 tygodniach leczenia.				

Punkt końcowy	Badanie				Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Rosen 2013	PEDS-C	Służewski 2012	Sokal 2010		
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	Nie oceniano	Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, ang. <i>rapid virological response</i>), definiowana jako ujemny wynik na obecność HCV RNA w surowicy po 5 tygodniach leczenia.	Nie oceniano	Nie oceniano		
Odpowiedź wirusologiczna (VR)	Nie oceniano	Odpowiedź wirusologiczna (VR, ang. <i>virologic response</i>) mierzona po 24 tygodniach leczenia.	Nie oceniano	Nie oceniano		
Nawrót wiremii po zaprzestaniu leczenia	Nie oceniano	Nawrót wiremii, definiowany jako obecność HCV RNA po zakończeniu leczenia, pomimo wcześniejszego osiągnięcia ETR	Nie oceniano	Nie oceniano	Nawrót wiremii jest zdarzeniem niekorzystnym (wzrost jej częstości jest odwrotnie proporcjonalny do skuteczności leczenia)	Punkt końcowy świadczący o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż SVR
Skuteczność – jakość życia						
Jakość życia	Nie oceniano	Oceniano (na początku badania oraz po 24, 48 i 72 tygodniach)	Nie oceniano	Nie oceniano	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	Wskaźnik <i>T-score</i> ≤ 40 w sumarycznej ocenie domeny fizycznej lub psychospołecznej może wskazywać na klinicznie istotne pogorszenie jakości życia [88].
Ogólna jakość życia – Kwestionariusz CHQ	Kwestionariusz CHQ (ang. <i>Child Health Questionnaire</i>) – <i>Parent Form 50</i> , standaryzowany kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u dzieci między 5 a 18 r.ż., wypełniany przez rodzica lub opiekuna prawnego. U dzieci w wieku 10 lat i starszych zastosowano wersję kwestionariusza dla młodzieży, wypełnianego przez chore dziecko. Kwestionariusz CHQ składa się z 2 części (domena fizyczna i domena psychospołeczna), mierzonych za pomocą 11 skali: poczucie własnego zdrowia fizycznego, ograniczenia związane z funkcjonowaniem fizycznym w życiu codziennym, ogólne postrzeganie zdrowia, odczuwanie bólu i dyskomfortu, wpływ opiekunów (emocjonalny, czasowy), samoocena, zdrowie psychiczne, ogólne zachowanie oraz wpływ rodziny. Skale punktowane są od 0 do 100 punktów.					

Punkt końcowy	Badanie				Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Rosen 2013	PEDS-C	Służewski 2012	Sokal 2010		
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne – Kwestionariusz CBCL i CDI	Kwestionariusz CBCL (ang. <i>Child Behavioral Checklist</i>), kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcjonowania emocjonalnego i behawioralnego dzieci w wieku 6-18 lat (w badaniu <i>PEDS-C</i> służył do oceny także dzieci młodszych), wypełniany przez rodzica lub opiekuna prawnego. Kwestionariusz składa się z 3 części (domena internalizacyjna, domena eksternalizacyjna oraz domena zaburzeń behawioralnych) mierzonych za pomocą 8 skal: lęk/depresja, wycofanie/depresja, zaburzenia somatyczne, problemy społeczne, zaburzenia myślenia, zaburzenia utrzymania uwagi, zachowanie łamiące reguły i normy, zachowania agresywne. Surowe wyniki zamienione zostały na wskaźniki <i>T-score</i> ze średnią wartością 50 (SD=10).				Wyższy wynik oznacza większe problemy emocjonalne lub behawioralne.	Wskaźnik <i>T-score</i> ≥ 65 mógł wskazywać na występowanie istotnych klinicznie zaburzeń behawioralnych [88].
	Kwestionariusz CDI (ang. <i>Children's Depression Inventory</i>), kwestionariusz przeznaczony do oceny zachowań depresyjnych nastolatków, wypełniany przez chore dziecko podczas każdej wizyty kontrolnej. Służy do pomiaru poznawczych, afektywnych oraz behawioralnych objawów depresji. Całkowita suma uzyskanych punktów ≥ 19 kwalifikowała dziecko do dalszego rozpoznania w celu potwierdzenia diagnozy. W przypadku stwierdzenia klinicznej depresji u chorego zlecano opiekę psychiatry oraz wprowadzono odpowiednie leczenie. U chorych, u których nie zaobserwowano ustąpienia objawów po 8 tygodniach leczenia antydepresyjnego lub jeżeli zaobserwowano inne niepokojące objawy (tj. nadużywanie substancji aktywnych, próba samobójcza lub jej planowanie, psychoza, zaburzenia dwubiegunowe lub niezdolność rodziny do monitorowania bezpieczeństwa dziecka), przerywano leczenie badanymi lekami.				Wyższy wynik oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji.	Całkowita suma uzyskanych punktów ≥ 19 świadczyła o prawdopodobnym wystąpieniu depresji klinicznej [88].
Funkcjonowanie poznawcze – Kwestionariusz BRIEF	Kwestionariusz BRIEF (ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i>), kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji wykonawczych dzieci w wieku od 5 do 18 lat, wypełniany przez rodzica lub opiekuna prawnego. Kwestionariusz składa się z 2 części (domena behawioralna oraz domena metapoznania) mierzonych za pomocą 8 skali (hamowanie, zdolność do zmian, kontrola emocjonalna, zdolność inicjowania, pamięć operacyjna, planowanie/organizacja, zdolności organizacyjne, zdolności monitorowania) oraz z łącznego wskaźnika funkcji wykonawczych (ang. <i>Global Executive Composite</i>). Surowe wyniki zamienione zostały na wskaźniki <i>T-score</i> ze średnią wartością 50 (SD=10).				Wyższy wynik oznacza silniejsze zaburzenia poznawcze.	Wskaźnik <i>T-score</i> ≥ 65 mógł wskazywać na występowanie istotnych klinicznie zaburzeń poznawczych [88].

Punkt końcowy	Badanie				Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Rosen 2013	PEDS-C	Służewski 2012	Sokal 2010		
Profil bezpieczeństwa						
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano	Klasyfikacja na podstawie <i>The Pediatric AIDS Toxicity Table</i> [15].	Zdarzenia niepożądane raportowane po 12., 24. oraz 48. tygodniu leczenia. Wyniki badań laboratoryjnych po 12., 24. oraz 48. tygodniu leczenia.	Mierzono w 2. 6. 12. oraz 24. tygodniu leczenia (wszyscy chorzy), a także w 36. i 48. tygodniu leczenia (grupa B), oraz w 12. i 24. tygodniu okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [13]
	<p>Według Cochrane Handbook [23] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 					

Źródło: opracowanie własne

7.9. Ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB – porównanie bezpośrednie

Skuteczność PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną została oceniona na podstawie badania *Rosen 2013*, pod względem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) ogółem oraz w podziale na genotyp wirusa HCV.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. trwała odpowiedź wirusologiczna), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia parametr OR wyniósł 7,36 (95% CI: 0,78; 69,58), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych PEG IFN alfa-2a + RIB jest 7,36 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można jednak stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,35 (95% CI: 0,06; 0,64), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 35% większe w grupie leczonej PEG IFN alfa-2a + RIB niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku, gdy jeden z parametrów świadczył o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, drugi zaś o jej braku, ostatecznie o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie parametru RD.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 17), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu PEG IFN alfa-2a + RIB zamiast PEG IFN alfa-2b + RIB, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w czasie 24 tygodni po zakończeniu leczenia.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD i NNT zamieszczono w rozdziale 7.6.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.9.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna

W badaniu *Rosen 2013* raportowano, iż trwałą odpowiedź wirusologiczną istotnie częściej uzyskiwały chore dzieci leczone PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB, bez podziału na rodzaj genotypu wirusa, a także u chorych zakażonych genotypem 1b.

Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano na podstawie wartości parametru RD, niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż w publikacji nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Autorzy badania sugerują, że brak tej istotności może być związany z niewystarczającą liczebnością grup chorych. Również na podstawie obliczonej wartości OR istotność ta nie została stwierdzona.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Trwała odpowiedź wirusologiczna na podstawie badania *Rosen 2013*

Badanie	Okres obserwacji	PEG IFN alfa-2a + RIB		PEG IFN alfa-2b + RIB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)										
<i>Rosen 2013</i>	48/72 tyg.	9 (90,0)	10	11 (55,0)	20	7,36 (0,78; 69,58)	0,35 (0,06; 0,64)	3 (2; 17)	TAK	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 1a									
	72 tyg.	3 (100,0)	3	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 1b									
	72 tyg.	5 (83,3)	6	5 (35,7)	14	9,00 (0,81; 100,14)	0,48 (0,09; 0,87)	3 (2; 12)	TAK	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 2									
	48 tyg.	n/d	n/d	1 (100,0)	1	n/d	n/d	n/d	n/d	
Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 3a										
48 tyg.	1 (100,0)	1	5 (100,0)	5	Nieвозмоżliwy do obliczenia	0,00 (-0,64; 0,64)	n/d	NIE		

Źródło: opracowanie własne

7.10. Ocena skuteczności PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z RIB

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności PEG IFN alfa-2a podawanej w skojarzeniu z rybawiryną przedstawiono wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi wirusologicznej oraz jakości życia, z badań eksperymentalnych (pojedynczego ramienia randomizowanego badania *PEDS-C* oraz z dwóch badań jednoramiennych: *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010*).

7.10.1. Odpowiedź wirusologiczna

We włączonych do analizy badaniach przedstawiono wyniki odpowiedzi wirusologicznej mierzonej zarówno w trakcie jak i po zakończeniu leczenia. W badaniu *PEDS-C* przedstawiono wyniki pomiarów wirerii u chorych po 1., 5., 12., 24., 48., 72., 100. oraz 152. tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia. Natomiast w badaniu *Sokal 2010* i *Służewski 2012* po 12., 24., 48. oraz 72. tygodniach. Analizie poddano wyniki dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu oraz w podziale na podgrupy.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

7.10.1.1. Odpowiedź wirusologiczna mierzona w trakcie oraz bezpośrednio po zakończeniu leczenia

W badaniu *PEDS-C* wraz z długością trwania leczenia wzrastał odsetek chorych, u których raportowano odpowiedź wirusologiczną. U ponad połowy chorych zaobserwowano obniżenie wirerii już po tygodniu leczenia. Po 5 tygodniach leczenia, odpowiedź wirusologiczna (RVR) była notowana u 23,6% chorych, po 12 tygodniach (EVR) u 59%, natomiast po 48 tyg. (ETR) u 63,6% chorych dzieci leczonych PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB. Po zaprzestaniu leczenia nawrót wirerii wystąpił u 17% osób.

W badaniu *Służewski 2012* wczesną odpowiedź wirusologiczną (po 12 tygodniach leczenia) uzyskało 86,8% chorych, bezpośrednio po leczeniu odpowiedź wirusologiczną raportowano u 76,2% chorych.

W badaniu *Sokal 2010* wczesną odpowiedź wirusologiczną raportowano u 64,6% chorych po 12 tygodniach leczenia. Odpowiedź wirusologiczną bezpośrednio po leczeniu odnotowano u 67,7% chorych.

Podsumowując wyniki z przedstawionych publikacji, wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) raportowano u około 60-87% chorych, natomiast odpowiedź wirusologiczną bezpośrednio po leczeniu (ETR) u około 63-76% chorych leczonych PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB.

Szczegółowe wyniki dla populacji badanej ogółem oraz w podziale na podgrupy zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Odpowiedź wirusologiczna w trakcie oraz bezpośrednio po zakończeniu leczenia na podstawie badania *PEDS-C* (publikacja *Schwarz 2011*), *Służewski 2012* oraz badania *Sokal 2010*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa chorych		PEG IFN alfa-2a + RIB		
				n (%)	N	
Obniżenie wirerii HCV o 1 wartość logarytmiczną po tygodniu leczenia						
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)	1 tydzień	Genotyp 1 HCV		n/o (61,0)*	45	
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)						
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)	5 tyg.	Ogółem		13 (23,6)	55	
		Genotyp 1 HCV		7 (15,6)	45	
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)						
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)	12 tyg.	Ogółem		n/o (59,0)*	55	
<i>Służewski 2012</i>				n/o (86,8)*	44	
<i>Sokal 2010</i>				42 (64,6)	65	
<i>Służewski 2012</i>		Płeć	Chłopcy		n/o (95,0)*	24
			Dziewczynki		n/o (77,8)*	20
		Wiek	4-9 lat		2 (66,7)	3
			10-14 lat		n/o (85,7)*	22
			15-18 lat		n/o (92,9)*	19
		Stopień zwłóknienia tkanki wątrobowej	0-1		n/o (88,0)*	30
1/2-2			n/o (80,0)*	12		
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)		Genotyp HCV	1		32 (71,1)	45
			Inny niż 3a		n/o (86,8)*	40
	3a		4 (100,0)	4		
	2/3		15 (83,3)	18		
	1/4/5		27 (57,4)	47		
<i>Służewski 2012</i>	Wiremia HCV RNA	≤ 0,8x10 ⁶ IU/ml		n/o (90,5)*	27	
		> 0,8x10 ⁶ IU/ml		n/o (81,3)*	17	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa chorych		PEG IFN alfa-2a + RIB			
				n (%)	N		
		Czas trwania leczenia	24 tygodnie	n/o (86,8)*	42		
			48 tygodni	2 (100,0)	2		
Odpowiedź wirusologiczna po 24 tyg.							
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	24 tyg.	Ogółem		41 (74,5)	55		
Odpowiedź wirusologiczna bezpośrednio po leczeniu (ETR)							
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	48 tyg.	Ogółem		35 (63,6)	55		
<i>Służewski 2012</i>	24/48 tyg.			Ogółem		32 (76,2)	42
<i>Sokal 2010</i>						44 (67,7)	65
<i>Służewski 2012</i>	24/48 tyg.	Płeć	Chłopcy			n/o (81,8)*	24
			Dziewczynki	n/o (70,0)*	20		
		Wiek	4-9 lat	n/o (66,7)*	3		
			10-14 lat	n/o (78,9)*	22		
			15-18 lat	n/o (78,9)*	19		
		Stopień zwłóknienia tkanki wątrobowej	0-1	n/o (82,1)*	30		
			1/2-2	n/o (60,0)*	12		
<i>Sokal 2010</i>	24/48 tyg.	Genotyp HCV	Inny niż 3a	n/o (73,7)*	40		
			3a	4 (100,0)	4		
			2/3	17 (94,4)	18		
<i>Służewski 2012</i>	24/48 tyg.	Wiremia HCV RNA	$\leq 0,8 \times 10^6$ IU/ml	n/o (76,9)*	27		
			$> 0,8 \times 10^6$ IU/ml	n/o (73,3)*	17		
		Czas trwania leczenia	24 tygodnie	n/o (75,0)*	42		
			48 tygodni	2 (100,0)	2		

n/o – niemożliwe do obliczenia

*podane w publikacji odsetki nie pozwalają na przeliczenie ich na liczbę chorych (nie można wyznaczyć liczby chorych, która stanowiłaby podany odsetek danej podgrupy)

Źródło: opracowanie własne

7.10.1.2. Trwała odpowiedź wirusologiczna

W badaniu *PEDS-C* trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) mierzoną 24 tygodnie po zakończeniu leczenia uzyskało 52,7% chorych dzieci. Wyższy wskaźnik SVR raportowano częściej u chorych, którzy uzyskali ETR oraz u chorych, u których nie stwierdzono nawrotu wiremii. Ponadto częstość występowania SVR była wyższa u dzieci starszych, zakażonych genotypem HCV innym niż 1, z niższą wiremią oraz z prawidłowym poziomem ALT w surowicy. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby, wyższy odsetek SVR uzyskały dzieci

z wyższym wskaźnikiem HAI, z obecnymi zwłóknieniami tkanki wątrobowej oraz bez stłuszczenia wątroby. Natomiast redukcja dawki PEG IFN alfa-2a nie miała znaczącego wpływu na skuteczność leczenia. Po roku od zakończenia terapii, 50% obserwowanych chorych miało SVR. U żadnego z tych dzieci nie odnotowano nawrotu wirerii po 2 latach od zakończenia terapii.

W badaniu *Służewski 2012* trwałą odpowiedź wirusologiczną 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzyskało 77,5% chorych dzieci leczonych pegylowanym interferonem alfa-2a podawanego w skojarzeniu z rybawiryną. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono w badaniu korzystniejsze wyniki osiągania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dziewcząt niż u chłopców (78,9% vs. 76,2%) oraz u dzieci w wieku 10-14 lat (78,9%), w porównaniu do dzieci w pozostałych grupach wiekowych. Wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskały dzieci z niższym stopniem zwłóknienia tkanki wątrobowej. Dzieci z niższą wiracją oznaczaną przed rozpoczęciem badania osiągały częściej trwałą odpowiedź wirusologiczną w porównaniu do dzieci z wiracją > 0,8x10⁶ IU/ml (87,5% vs. 60,0%).

W badaniu *Sokal 2010* trwałą odpowiedź wirusologiczną raportowano u 66,2% chorych dzieci leczonych PEG IFN alfa-2a skojarzonego z RIB. Wyższe odsetki odpowiedzi uzyskiwano u chorych zakażonych wirusem o genotypie 2/3, z niższą wiracją, prawidłowym poziomem ALT, brakiem zwłóknień tkanki wątrobowej. Także wcześniejsze uzyskanie EVR było czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR.

Podsumowując, trwałą odpowiedź wirusologiczną raportowano u około 53-78% chorych ogółem. Wyższy odsetek SVR uzyskiwały dzieci z niższą wiracją, prawidłowym poziomem ALT w surowicy, oraz te u których stwierdzano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii. Stosunkowo niski odsetek SVR obserwowano u dzieci z genotypem 1.

Szczegółowe wyniki dla populacji badanej ogółem oraz w podziale na podgrupy zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Trwała odpowiedź wirusologiczna ogółem oraz w podziale na podgrupy na podstawie badania PEDS-C (abstrakt konferencyjny Rosenthal 2008 i publikacja Schwarz 2011), Służewski 2012 oraz badania Sokal 2010

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	PEG IFN alfa-2a + RIB		
			n (%)	N	
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Ogółem	29 (52,7)	55	
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.		n/o (77,5)*	42	
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.		43 (66,2)	65	
SVR w podziale na podgrupy – płeć					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Chłopcy	14 (51,9)	27	
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.		n/o (76,2)*	24	
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Dziewczynki	15 (53,6)	28	
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.		n/o (78,9)*	20	
SVR w podziale na podgrupy – wiek					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	≤ 11 lat	15 (50,0)	30	
		≥ 12 lat	14 (56,0)	25	
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.	4-9 lat	n/o (66,7)*	3	
		10-14 lat	n/o (78,9)*	22	
		15-18 lat	n/o (76,5)*	19	
SVR w podziale na podgrupy – rasa					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Biała	22 (51,2)	43	
		Inna niż biała	7 (58,3)	12	
SVR w podziale na podgrupy – genotyp HCV					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	1	21 (46,7)	45	
		2-6	8 (80,0)	10	
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.	Inny niż 3a	n/o (77,8)*	40	
		3a	3 (75,0)	4	
<i>Sokal 2010</i>		2/3	16 (88,9)	18	
		1/4/5	27 (57,4)	47	
SVR w podziale na podgrupy – wiremia HCV RNA					
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	<0,5x10 ⁶ IU/ml	Ogółem	17 (73,9)	23
			Genotyp 2/3	9 (90,0)	10
		>0,5x10 ⁶ IU/ml	Ogółem	22 (55,0)	40
			Genotyp 2/3	7 (100,0)	7

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa chorych		PEG IFN alfa-2a + RIB	
				n (%)	N
			Genotyp 1/4/5	15 (45,5)	33
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	< 0,6x10 ⁶ IU/ml		16 (69,6)	23
		≥ 0,6x10 ⁶ IU/ml		16 (50,0)	32
Służewski 2012	48/72 tyg.	≤ 0,8x10 ⁶ IU/ml		n/o (87,5)*	27
		> 0,8x10 ⁶ IU/ml		n/o (60,0)*	17
SVR w podziale na podgrupy – poziom ALT w surowicy					
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	Prawidłowy	Ogółem	16 (69,6)	23
Sokal 2010	48/72 tyg.		Genotyp 2/3	8 (88,9)	9
			Genotyp 1/4/5	17 (89,5)	19
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	Powyżej wartości prawidłowej	Ogółem	13 (40,6)	32
Sokal 2010	48/72 tyg.		Genotyp 2/3	8 (100,0)	8
			Genotyp 1/4/5	10 (37,0)	27
SVR w podziale na podgrupy – wskaźnik HAI					
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	Wskaźnik HAI	1-3	10 (43,5)	23
			4-12	18 (58,1)	31
SVR w podziale na podgrupy – zwłóknienie tkanki wątrobowej					
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	Zwłóknienie wg skali Ishaka	Brak	3 (42,9)	7
			1-6	25 (53,2)	47
Służewski 2012		Stopień zwłóknienia tkanki wątrobowej	0-1	n/o (82,1)	b/d
			1/2-2	n/o (55,6)	b/d
Sokal 2010	48/72 tyg.	Obecność zwłóknień	Ogółem	18 (60,0)	30
			Genotyp 2/3	8 (88,9)	9
			Genotyp 1/4/5	10 (47,6)	21
		Brak zwłóknień	Ogółem	25 (75,8)	33
			Genotyp 2/3	8 (100,0)	8
Genotyp 1/4/5	17 (68,0)	25			
SVR w podziale na podgrupy – stłuszczenie wątroby					
PEDS-C (Schwarz 2011)	72 tyg.	Obecne		9 (36,0)	25
		Nieobecne		19 (65,5)	29
SVR w podziale na podgrupy – czas trwania leczenia					
Służewski 2012	48/72 tyg.	24 tygodnie		1 (50,0)	2
		48 tygodni		n/o (78,9)*	42

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa chorych		PEG IFN alfa-2a + RIB	
				n (%)	N
SVR w podziale na podgrupy – Obniżenie wirēmii HCV o 1 wartość logarytmiczną po tygodniu leczenia					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Genotyp 1		n/o (50)*	b/d
SVR w podziale na podgrupy – osiągnięcie odpowiedzi wirusologicznej					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Osiągnięcie RVR	Genotyp 1	7 (100,0)	7
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Osiągnięcie EVR	Ogółem	36 (85,7)	42
			Genotyp 2/3	13 (92,9)	14
			Genotyp 1/4/5	22 (81,5)	27
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Brak EVR	Genotyp 1	n/o (65)*	32
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.		Ogółem	6 (30,0)	20
			Genotyp 2/3	1 (100,0)	1
		Genotyp 1/4/5	5 (26,3)	19	
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Brak EVR	Genotyp 1	1 (7,7)	13
SVR w podziale na podgrupy – redukcja dawki PEG IFN alfa-2a					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	72 tyg.	Tak		n/o (44)*	b/d
		Nie		n/o (61)*	b/d
<i>PEDS-C (Rosenthal 2008)</i>	b/d	Tak – redukcja dawki o 25%		8 (66,7)	12
		Tak – redukcja dawki o 50%		2 (33,3)	6
		Tak – redukcja dawki o 75%		3 (100,0)	3
		Nie		16 (66,7)	34
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – 100 tyg. (1 rok po zakończeniu terapii)					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	100 tyg. (1 rok po zakończeniu terapii)	Ogółem		24 (50,0)	48
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – 152 tyg. (2 lata po zakończeniu terapii)					
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	152 tyg. (2 lata po zakończeniu terapii)	Ogółem		21 (46,7)	45

n/o – niemożliwe do obliczenia

*podane w publikacji odsetki nie pozwalają na przeliczenie ich na liczbę chorych, (nie można wyznaczyć liczby chorych, która stanowiłaby podany odsetek danej podgrupy)

Źródło: opracowanie własne

7.10.1.3. Nawrót wirerii

W badaniu PEDS-C podano, że po zaprzestaniu leczenia nawrót wirerii wystąpił u 6 (17,1%) osób spośród 35, którzy osiągnęli wcześniej ETR. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Nawrót wirerii po zaprzestaniu leczenia na podstawie badania *PEDS-C* (publikacja Schwarz 2011)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	PEG IFN alfa-2a + RIB	
		n (%)	N
Nawrót wirerii po zaprzestaniu leczenia			
<i>PEDS-C</i> (Schwarz 2011)	24/48 tyg	6 (17,1)	35

Źródło: opracowanie własne

7.10.1. Jakość życia

Analizę jakości życia oceniono na podstawie badania *PEDS-C* (publikacja *Rodigue 2011*). Wyniki przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) oraz dla grupy chorych, która uzyskała odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach trwania terapii.

Populacja ITT

W badaniu *PEDS-C* na podstawie kwestionariusza CHQ, obserwowano tendencję do obniżania się jakości życia w czasie trwania terapii w populacji ITT, jednak nie wykazano, aby różnice (względem wartości wyjściowych) były istotne statystycznie ani klinicznie. W czasie 24 tygodni odnotowano 8 przypadków pogorszenia jakości życia dotyczącej domeny fizycznej oraz 4 przypadki pogorszenia jakości życia dotyczącej domeny psychospołecznej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ani klinicznie różnic w wynikach uzyskanych na początku badania w porównaniu do wyników uzyskanych po 24 tygodniach leczenia na podstawie analizy kwestionariuszy CBCL, CDI oraz BRIEF oceniających funkcjonowanie emocjonalne, behawioralne oraz poznawcze.

Podgrupa chorych, u których stwierdzono odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach

U dzieci u których odnotowano odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach trwania terapii, raportowano ogólną tendencję poprawy jakości życia w czasie 72-tygodniowego okresu obserwacji w porównaniu do momentu zakończenia leczenia. Ogólnie pogorszenie jakości

życia mierzonej za pomocą poszczególnych skal, w czasie 48 tygodni, występowało u bardzo niewielkiego odsetka chorych i często było przejściowe. U zdecydowanej większości chorych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian.

Po 2 latach od momentu rozpoczęcia badania jedynie u jednego chorego stwierdzono kliniczną postać depresji przy pomocy kwestionariusza CDI.

W publikacji zwrócono uwagę na brak zależności jakości życia oraz funkcjonowania w aspektach emocjonalnych, behawioralnych i poznawczych w stosunku do czynników takich jak wiek, płeć, rasa, źródło zakażenia oraz poziom ALT w surowicy mierzony na początku badania.

Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 16.
Jakość życia w populacji ITT na podstawie badania PEDS-C (publikacja Rodrigue 2011)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Kwestionariusz	PEG IFN alfa-2a + RIB (N=55)		
			Wartość początkowa średnia (SD)	Wartość po 24 tyg. średnia (SD)	
Jakość życia					
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	CHQ	Domena fizyczna (ang. <i>Physical Summary</i>)	52,1 (4,8)	49,8 (7,5)
			Domena psychospołeczna (ang. <i>Psychosocial Summary</i>)	52,1 (7,9)	52,3 (10,2)
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne					
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	CBCL	Domena internalizacyjna (ang. <i>internalizing</i>)	52,4 (8,5)	51,0 (11,0)
			Domena eksternalizacyjna (ang. <i>externalizing</i>)	50,4 (9,4)	48,8 (10,3)
			Zaburzenia behawioralne (ang. <i>total behaviour problem</i>)	51,5 (9,3)	49,7 (10,2)
		CDI	Zmiany depresyjne ogółem (ang. <i>total score</i>)	5,90 (4,2)	6,2 (5,6)
Funkcjonowanie poznawcze					
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	BRIEF	Łączny wskaźnik funkcji wykonawczych (ang. <i>Global Executive Composite</i>)	53,5 (9,9)	52,2 (10,1)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 17.

Poprawa, pogorszenie oraz brak zmian jakości życia w populacji ITT ocenianej na podstawie badania PEDS-C (publikacja Rodrigue 2011)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Kwestionariusz	PEG IFN alfa-2a + RIB (N=55)			
			Poprawa jakości życia n (%)	Pogorszenie jakości życia n (%)	Brak zmian n (%)	
Jakość życia						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	CHQ	Skala fizykalna (ang. <i>Physical Summary</i>)	0 (0,0)	8 (14,5)	47 (85,5)
			Skala psychiczna (ang. <i>Psychosocial Summary</i>)	3 (5,5)	4 (7,3)	48 (87,3)
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	CBCL	Domena internalizacyjna (ang. <i>internalizing</i>)	2 (3,6)	3 (5,5)	50 (90,9)
			Domena eksternalizacyjna (ang. <i>externalizing</i>)	1 (1,8)	3 (5,5)	51 (92,7)
			Zaburzenia behawioralne (ang. <i>total behaviour problem</i>)	1 (1,8)	2 (3,6)	52 (94,5)
		CDI	Zmiany depresyjne ogółem (ang. <i>total score</i>)	0 (0,0)	3 (5,5)	52 (94,5)
Funkcjonowanie poznawcze						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	24 tyg.	BRIEF	Łączny wskaźnik funkcji wykonawczych (ang. <i>Global Executive Composite</i>)	3 (5,5)	3 (5,5)	49 (89,1)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 18.

Jakość życia w populacji chorych dzieci, u których stwierdzono odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach, na podstawie badania PEDS-C (publikacja Rodrigue 2011)

Badanie (publikacja)	Kwestionariusz	PEG IFN alfa-2a + RIB (N=41)				
		Wartość początkowa średnia (SD)	Wartość po 24 tyg. średnia (SD)	Wartość po 48 tyg. średnia (SD)	Wartość po 72 tyg. średnia (SD)	
Jakość życia						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	CHQ	Skala fizykalna (ang. <i>Physical Summary</i>)	52,5 (4,2)	49,3 (7,6)	50,70 (8,0)	51,9 (7,5)
		Skala psychiczna (ang. <i>Psychosocial Summary</i>)	52,3 (8,1)	52,0 (9,3)	51,90 (8,4)	52,9 (9,3)

Badanie (publikacja)	Kwestionariusz		PEG IFN alfa-2a + RIB (N=41)			
			Wartość początkowa średnia (SD)	Wartość po 24 tyg. średnia (SD)	Wartość po 48 tyg. średnia (SD)	Wartość po 72 tyg. średnia (SD)
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	CBCL	Domena internalizacyjna (ang. <i>internalizing</i>)	53,9 (8,4)	50,9 (11,3)	49,7 (10,4)	49,1 (10,8)
		Domena eksternalizacyjna (ang. <i>externalizing</i>)	51,9 (9,0)	49,9 (9,9)	49,4 (9,5)	48,5 (10,5)
		Zaburzenia behawioralne (ang. <i>total behaviour problem</i>)	52,8 (8,5)	50,4 (10,1)	50,0 (10,3)	48,5 (11,9)
	CDI	Zmiany depresyjne ogółem (ang. <i>total score</i>)	6,2 (4,4)	6,1 (5,0)	5,7 (3,8)	4,7 (3,3)
Funkcjonowanie poznawcze						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	BRIEF	Łączny wskaźnik funkcji wykonawczych (ang. <i>Global Executive Composite</i>)	53,1 (10,5)	52,5 (9,7)	52,4 (12,1)	51,8 (11,1)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19.

Poprawa, pogorszenie oraz brak zmian jakości życia w populacji chorych dzieci, u których stwierdzono odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach, na podstawie badania PEDS-C (publikacja Rodrigue 2011)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Kwestionariusz		PEG IFN alfa-2a + RIB (N=41)		
				Poprawa jakości życia n (%)	Pogorszenie jakości życia n (%)	Brak zmian n (%)
Jakość życia						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	48 tyg.	CHQ	Skala fizyczna (ang. <i>Physical Summary</i>)	0 (0,0)	7 (17,1)*	34 (82,9)
			Skala psychiczna (ang. <i>Psychosocial Summary</i>)	b/d	b/d	b/d
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne						
PEDS-C (Rodrigue 2011)	48 tyg.	CBCL	Domena internalizacyjna (ang. <i>internalizing</i>)	b/d	b/d	39 (95,1)
			Domena eksternalizacyjna (ang. <i>externalizing</i>)	b/d	b/d	39 (95,1)
			Zaburzenia behawioralne (ang. <i>total behaviour problem</i>)	b/d	b/d	38 (92,7)
		CDI	Zmiany depresyjne ogółem (ang. <i>total score</i>)	0 (0,0)	2 (4,9)**	39 (95,1)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Kwestionariusz	PEG IFN alfa-2a + RIB (N=41)			
			Poprawa jakości życia n (%)	Pogorszenie jakości życia n (%)	Brak zmian n (%)	
Funkcjonowanie poznawcze						
<i>PEDS-C (Rodrigue 2011)</i>	48 tyg.	BRIEF	Łączny wskaźnik funkcji wykonawczych (ang. <i>Global Executive Composite</i>)	0 (0,0)	1 (2,4)	40 (97,6)

*u 2 dzieci jakość życia w skali fizycznej, po pogorszeniu w 24. tygodniu leczenia, wróciła do wartości początkowych w 48. tygodniu; u 3 dzieci wyniki wróciły do wartości prawidłowych w czasie 72-tygodniowego okresu obserwacji

**jedno z tych dzieci zostało wykluczone z badania, u drugiego zaś objawy depresji ustąpiły

Źródło: opracowanie własne

7.11. Podsumowanie oceny skuteczności

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną oceniono według zaleceń GRADE [20].

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna w przypadku jakości życia (istotny klinicznie punkt końcowy), i trwałej odpowiedzi wirusologicznej (zwalidowany punkt końcowy dla progresji WZW C, rekomendowany przez FDA jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach) oraz jako wysoka w przypadku pozostałych rodzajów odpowiedzi wirusologicznej i nawrotu wirerii (punkty końcowe mające duże znaczenie w ocenie skuteczności leczenia WZW C).

Natomiast jakość tych danych uznano:

- ⊕ w przypadku badania *PEDS-C* jako bardzo niską, z powodu włączenia do analizy danych dla jednej grupy;
- ⊕ w przypadku badania *Rosen 2013* za bardzo niską z następujących powodów:
 - metodyka (badanie obserwacyjne dwuramiennie);
 - znaczna różnica w liczebności grupy badanej i kontrolnej;
- ⊕ w przypadku badań *Służewski 2012* i *Sokal 2010* jako bardzo niską, także z powodu metodyki badania eksperymentalne, jednoramiennie).

W badaniu *Rosen 2013* wykazano, iż w grupie badanej istotnie statystycznie częściej raportowano trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (łącznie 48 lub 72 tygodnie) dla wszystkich chorych analizowanych w badaniu oraz w podgrupie chorych zakażonych genotypem 1b wirusa. Istotność tą stwierdzono na

podstawie wartości parametru RD (na podstawie oszacowanej wartości parametru OR istotność ta nie została stwierdzona). W pozostałych podgrupach chorych nie stwierdzono istotnych różnic między ocenianymi interwencjami.

Trwała odpowiedź wirusologiczna była raportowana u 90% chorych w badaniu *Rosen 2013*, dane z badań jednoramiennych (oraz pojedynczego ramienia z badania randomizowanego) wskazują natomiast, że była ona uzyskiwana u 53-78% chorych.

Biorąc pod uwagę wyniki z badań jednoramiennych oraz pojedynczego ramienia z badania *PEDS-C*, wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) raportowano u około 60-87% chorych, natomiast odpowiedź wirusologiczną bezpośrednio po leczeniu (ETR) u około 63-76% chorych leczonych PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB. Stwierdzono również, że wyższy odsetek SVR uzyskiwały dzieci z niższą wiremią, prawidłowym poziomem ALT w surowicy, oraz te, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii. Stosunkowo niski odsetek SVR obserwowano u dzieci z genotypem 1.

Na podstawie danych z badania *PEDS-C* w trakcie leczenia przy zastosowaniu PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB jak również w okresie obserwacji po zakończeniu terapii, nie stwierdzono istotnych zmian jakości życia (względem wartości wyjściowych) ocenianej za pomocą kwestionariuszy: CHQ (ogólna jakość życia), CBCL i CDI (funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne), BRIEF (funkcjonowanie poznawcze).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników skuteczności PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB jedynie z badania dwuramiennego *Rosen 2013*.

Tabela 20.

Podsumowanie skuteczności dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB względem PEG IFN alfa-2b + RIB na podstawie badania Rosen 2013

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2a + RIB)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2b + RIB)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna ogółem	48/72 tyg.	OR=7,36 (0,78; 69,58)*	RD=0,35 (0,06; 0,64) NNT=3 (2; 17)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 1b	72 tyg.	OR=9,00 (0,81; 100,14)	RD=0,48 (0,09; 0,87) NNT=3 (2; 12)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna: chorzy zakażeni genotypem 1a	72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna: chorzy zakażeni genotypem 2 chorzy zakażeni genotypem 3a	48 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

7.12. Ocena bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB – porównanie bezpośrednie

Bezpieczeństwo PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną została oceniona na podstawie badania *Rosen 2013*. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 48/72 tygodnie (24/48 tygodni leczenia + 24 tygodnie *follow-up*).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT i NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku gdy wartość OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę (częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej).

Przykładowo, dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 48/72 tygodni obserwacji wartość parametru OR wyniosła 7,45 (95% CI: 0,37; 149,55), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej PEG IFN alfa-2a + RIB jest 7,45 razy większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można jednak stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła 0,25 (95% CI: 0,03; 0,47) co oznacza że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 25% większe w grupie PEG IFN alfa-2a + RIB w porównaniu do grupy PEG IFN alfa-2b + RIB. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku, gdy jeden z parametrów świadczył o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, drugi zaś o jej braku, ostatecznie o istotności statystycznej wnioskowano na podstawie parametru RD.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 4 (95% CI: 2; 33). Oznacza to, że poddanie 4 chorych terapii PEG IFN alfa-2a + RIB zamiast PEG IFN alfa-2b + RIB wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 48/72 tygodni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNH zamieszczono w rozdziale 7.6.

7.12.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Rosen 2013* istotne różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą dzieci leczonych PEG IFN alfa-2a, a PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB, odnotowano jedynie w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych dzieci w grupie, w której podawano PEG IFN alfa-2a + RIB oraz u 75% dzieci w grupie PEG IFN alfa-2b + RIB. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano na podstawie wartości parametru RD, jednak należałoby zwrócić uwagę na fakt, iż na podstawie wartości OR istotność ta nie została stwierdzona.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w grupie badanej były objawy grypopodobne, które wystąpiły u 40% chorych. Ponadto, u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu raportowano prawidłowy poziom gamma-glutamylotransferazy w surowicy oraz zachowanie prawidłowych funkcji nerek.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Rosen 2013

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB		PEG IFN alfa-2b + RIB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Ogółem	10 (100,0)	10	15 (75,0)	20	7,45 (0,37; 149,55)	0,25 (0,03; 0,47)	4 (2; 33)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Limfadenopatia	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
		Neutropenia	0 (0,0)	10	2 (10,0)	20	0,21 (0,01; 4,21)	-0,10 (-0,29; 0,09)	n/d	NIE
		Trombocytopenia ($<100\ 000\ \text{kom}/\mu\text{l}$)	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
		Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $<110\text{g/l}$)	2 (20,0)	10	4 (20,0)	20	1,00 (0,15; 6,67)	0,00 (-0,30; 0,30)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Zmniejszenie masy ciała	1 (10,0)	10	3 (15,0)	20	0,63 (0,06; 6,96)	-0,05 (-0,29; 0,19)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Zaburzenia snu	2 (20,0)	10	0 (0,0)	20	22,36 (1,12; 445,47)	0,20 (-0,06; 0,46)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Ból głowy	2 (20,0)	10	2 (10,0)	20	2,25 (0,27; 18,93)	0,10 (-0,18; 0,38)	n/d	NIE
		Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB		PEG IFN alfa-2b + RIB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Objawy ze strony żołądka i jelit	1 (10,0)	10	4 (20,0)	20	0,44 (0,04; 4,61)	-0,10 (-0,36; 0,16)	n/d	NIE
		Afta w jamie ustnej	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Wypadanie włosów	1 (10,0)	10	3 (15,0)	20	0,63 (0,06; 6,96)	-0,05 (-0,29; 0,19)	n/d	NIE
		Świąd	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Objawy grypopodobne	4 (40,0)	10	5 (25,0)	20	2,00 (0,40; 10,11)	0,15 (-0,21; 0,51)	n/d	NIE
		Martwica tkanki tłuszczowej	1 (10,0)	10	1 (5,0)	20	2,11 (0,12; 37,72)	0,05 (-0,16; 0,26)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
Rosen 2013	48/72 tyg.	Hiperbilirubinemia bezpośrednia	1 (10,0)	10	0 (0,0)	20	20,09 (0,31; 1283,97)	0,10 (-0,11; 0,31)	n/d	NIE
		Hiperbilirubinemia pośrednia	0 (0,0)	10	1 (5,0)	20	0,22 (0,00; 14,26)	-0,05 (-0,22; 0,12)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.13. Ocena bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z RIB

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a podawanej w skojarzeniu z rybawiryną przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania działań i zdarzeń niepożądanych z badań eksperymentalnych (*PEDS-C*, *Służewski 2012* oraz badanie *Sokal 2010*). Okres obserwacji wynosił 128/152 tygodnie (24/48 tygodni leczenia + 2 lata *follow-up*) w badaniu *PEDS-C* oraz 48/72 tygodnie (24/48 tygodni leczenia + 24 tygodnie *follow-up*) w pozostałych badaniach.

7.13.1. Działania niepożądane

W badaniu *PEDS-C*, wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych znalazły się objawy grypopodobne (90,9%), ból głowy (61,8%), objawy ze strony żołądka i jelit (56,4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (45,5%), rozdrażnienie (30,9%) oraz ból mięśniowo-stawowy (36,4%). Niemniej jednak działania te określone zostały jako inne niż ciężkie.

W badaniu *Sokal 2010* najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka i objawy grypopodobne (53,8%), ból głowy (44,6%), ból brzucha (38,5%), zmęczenie (33,8%) oraz zaburzenia psychiczne tj. rozdrażnienie, depresja i zmiany nastrojów (33,8%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *PEDS-C* (publikacja *Schwarz 2011*)^A oraz badania *Sokal 2010*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)	128/152 tyg.	Jadłowstręt	7 (12,7)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Zmniejszenie łaknienia	14 (21,5)	65
Zaburzenia psychiczne				
<i>PEDS-C</i> (<i>Schwarz 2011</i>)	128/152 tyg.	Rozdrażnienie	17 (30,9)	55
		Zaburzenia snu	6 (10,9)	55
		Depresja	2 (3,6)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Rozdrażnienie, depresja, zmiany nastrojów*	22 (33,8)	65

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Ból głowy	34 (61,8)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.		29 (44,6)	65
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Objawy ze strony żołądka i jelit	31 (56,4)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Nudności / wymioty	15 (23,1)	65
		Ból brzucha	25 (38,5)	65
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Wysypka	11 (20,0)	55
		Świąd	8 (14,5)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Zapalenie skóry	19 (29,2)	65
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Ból mięśniowo-stawowy	20 (36,4)	55
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	25 (45,5)	55
		Objawy grypopodobne	50 (90,9)	55
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Gorączka i objawy grypopodobne	35 (53,8)	65
<i>PEDS-C (Schwarz 2011)</i>	128/152 tyg.	Zmęczenie	15 (27,3)	55
			22 (33,8)	65
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Podwyższone stężenie TSH w surowicy	7 (10,8)	65

TSH – ang. *thyroid-stimulating hormone* – hormon tyreotropowy

^w badaniu *Schwarz 2011* raportowano częstość występowania działań niepożądanych innych niż ciężkie

*nie występowały próby samobójcze

Źródło: opracowanie własne

7.13.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *PEDS-C*, zdarzenia prowadzące do przerwania terapii (przejściowa ślepotą, wysięk siatkówkowy, próba samobójcza oraz nowo rozpoznana cukrzyca typu 1.) określono jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Próba samobójcza oraz nowo rozpoznana cukrzyca określone zostały jako ciężkie zdarzenia niepożądane i stanowiły one jedyne zdarzenia wiążące się z koniecznością hospitalizacji chorych. Po 12 tygodniach trwania leczenia neutropenię zaobserwowano u 12,7% chorych, jednakże nie wiązała się ona z

częstszym występowaniem zakażeń. U 38,2% chorych konieczna była redukcja dawki PEG IFN afa-2a ze względu na zdarzenia niepożądane.

W badaniu *Służewski 2012* zdarzenia niepożądane raportowano u 95,5% chorych dzieci leczonych pegylovanym interferonem alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną. Zdarzeniami występującymi najczęściej oraz prowadzącymi do zmniejszenia lub pominięcia dawki stosowanego leku były neutropenia oraz niedokrwistość. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły łącznie u 17 (38,6%) chorych, najczęściej obserwowanymi były: gorączka (43 zdarzenia), wypadanie włosów (27 zdarzeń), ból głowy (23 zdarzenia), zaczerwienie w miejscu wstrzyknięcia leku (20 zdarzeń) oraz zmniejszone łaknienie (13 zdarzeń). U chorych tych raportowano także występowanie: trombocytopenii (4 zdarzenia), bólu mięśniowego (6 zdarzeń), ospałości (8 zdarzeń), osłabienia (4 zdarzenia), podwyższonego poziomu hormonu TSH we krwi (3 zdarzenia), leukopenii (7 zdarzeń), objawów grypopodobnych (2 zdarzenia), zmniejszenie masy ciała (2 zdarzenia) oraz pojedyncze przypadki występowania nudności, bólu brzucha, choroby Hashimoto, adenotomii, astenii, zapalenia żołądka i jelit, rozdrażnienia, bólu w miejscu wstrzyknięcia leku, ostrego zapalenia gardła, zakażeń wirusowych, hipertermii oraz agresji. Stopień nasilenia raportowanych zdarzeń był największy na początku leczenia, niemniej jednak zmniejszał się on w czasie trwania terapii. W publikacji podano informacje o braku danych dla 2 chorych na temat występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania.

W badaniu *Sokal 2010*, raportowano zdarzenia niepożądane ogółem, a także te, które prowadziły do redukcji dawki PEG IFN lub RIB. Wśród zdarzeń prowadzących do redukcji dawki PEG IFN wymieniano neutropenię (16,9%) oraz pojedyncze przypadki trombocytopenii, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz astenii. Natomiast zaburzeniem prowadzącym do redukcji dawki RIB była niedokrwistość, którą stwierdzono u 4,6% chorych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi były: zakażenia (23,1%), w tym zakażenia bakteryjne (13,8%), bezsenność (18,5%), ból gardła (15,4%), biegunka (13,8%), ból, rumień oraz zakażenie miejscowe (13,8%) oraz duszności (10,8%). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały u mniej niż 10% chorych.

Dodatkowo w badaniu analizie poddano wpływ badanej interwencji na proces wzrostu u dzieci i młodzieży. Na podstawie uzyskanych wyników, nie stwierdzono wpływu badanego leku na wzrost oraz masę ciała chorych dzieci.

W poniższej tabeli zestawiono te zdarzenia niepożądane, raportowane jako liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie, dane odnośnie liczby zdarzeń uwzględniono wyłącznie w tekście.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PEDS-C (abstrakt konferencyjny Rosenthal 2008 i publikacja Schwarz 2011), Służewski 2012, Sokal 2010

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
PEDS-C (Schwarz 2011)	128/152 tyg.	Ogółem	2 (3,6)	55
		Próba samobójcza	1 (1,8)	55
		Cukrzyca typu 1.	1 (1,8)	55
Sokal 2010	48/72 tyg.	Ostre zapalenie wątroby (ciężkie zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia)	1 (1,5)	65
		Tyreotoksykoza (ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia)	1 (1,5)	65
		Zakażenia dróg moczowych	1 (1,5)	65
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki PEG IFN				
Sokal 2010	48/72 tyg.	Ogółem	14 (21,5)	65
PEDS-C (Rosenthal 2008)	b/d		21 (38,2)	55
Sokal 2010	48/72 tyg.	Neutropenia	11 (16,9)	65
PEDS-C (Rosenthal 2008)	b/d	Niedokrwistość	6 (10,9)	55
Sokal 2010	48/72 tyg.	Trombocytopenia	1 (1,5)	65
PEDS-C (Rosenthal 2008)	b/d		1 (1,8)	55
Sokal 2010	48/72 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	1 (1,5)	65
		Astenia	1 (1,5)	65
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki RIB				
Sokal 2010	48/72 tyg.	Niedokrwistość	3 (4,6)	65
Zdarzenia niepożądane				
Służewski 2012	48/72 tyg.	Ogółem	42 (95,5)	44
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Sokal 2010	48/72 tyg.	Zakażenia ogółem	15 (23,1)	65
		Zakażenia wirusowe	6 (9,2)	65
		Zakażenia bakteryjne	9 (13,8)	65

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>PEDS-C (Rosenthal 2008)</i>	1 tydz.	Neutropenia	9 (16,4)*	55
	12 tyg.		7 (12,7)*	55
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.		Trombocytopenia	12 (27,3)
		Niedokrwistość	4 (9,1)	44
			7 (15,9)	44
Zaburzenia psychiczne				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Bezsensowność	12 (18,5)	65
Zaburzenia serca				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Palpitacje	2 (3,1)	65
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Krwawienie	6 (9,2)	65
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Ból gardła	10 (15,4)	65
		Duszność	7 (10,8)	65
		Nadciśnienie płucne	1 (1,5)	65
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Biegunka	9 (13,8)	65
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Łysienie	6 (9,2)	65
		Świąd	4 (6,2)	65
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Mialgia	6 (9,2)	65
		Artralgia	2 (3,1)	65
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Nietrzymanie moczu / dysuria	2 (3,1)	65
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Sokal 2010</i>	48/72 tyg.	Ból, rumień, zakażenie miejscowe	9 (13,8)	65
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.	Zwiększona aktywność ALT	0 (0,0)	44
Pozostałe zdarzenia niepożądane				
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.	Ogółem	17 (38,6)	44

*autorzy podali informację, że odsetek zakażeń nie różnił się znacząco pomiędzy chorymi, u których wystąpiła neutropenia oraz tymi, u których to zaburzenie nie wystąpiło

Źródło: opracowanie własne

7.13.3. Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu *Służewski 2012* przedstawiono dodatkowo wyniki badań laboratoryjnych po 12, 24 i 48 tygodniach od rozpoczęcia udziału w badaniu. W porównaniu z wartościami początkowymi, istotnym statystycznie zmianom (obniżeniu) w każdym z tych punktów czasowych uległy: poziom ALT, liczba białych krwinek, liczba neutrofilii (brak istotnej statystycznie różnicy po 12 tygodniach), poziom hemoglobiny oraz liczba płytek krwi.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Wyniki badań laboratoryjnych na podstawie badania *Służewski 2012*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	PEG IFN alfa-2a + RIB				
			Wartość początkowa średnia (SD) N=44	Wartość po 12 tyg. średnia (SD) N=42	Wartość po 24 tyg. średnia (SD) N=42	Wartość po 48 tyg. średnia (SD) N=42	
Wyniki badań laboratoryjnych							
<i>Służewski 2012</i>	48/72 tyg.	Poziom ALT	Wartość	45,8 (21,4)	38,1 (28,2)	35,4 (22,2)	28,1 (16,0)
			Istotność statystyczna różnicy w stosunku do wartości początkowej	n/d	TAK p=0,023	TAK p=0,003	TAK p<0,001
		Liczba białych krwinek	Wartość	5,99 (1,13)	3,50 (1,48)	3,40 (1,30)	3,37 (1,22)
			Istotność statystyczna różnicy w stosunku do wartości początkowej	n/d	TAK p<0,001	TAK p<0,001	TAK p<0,001
		Liczba neutrofilii	Wartość	50,8 (9,2)	48,6 (13,2)	46,8 (11,3)	45,0 (12,0)
			Istotność statystyczna różnicy w stosunku do wartości początkowej	n/d	NIE	TAK p=0,032	TAK p=0,003
		Poziom hemoglobiny	Wartość	13,7 (1,4)	12,02 (1,3)	11,6 (1,7)	11,6 (1,1)
			Istotność statystyczna różnicy w stosunku do wartości początkowej	n/d	TAK p<0,001	TAK p<0,001	TAK p<0,001
		Liczba płytek krwi	Wartość	230 (65)	163 (51)	176 (62)	174 (58)
			Istotność statystyczna różnicy w stosunku do wartości początkowej	n/d	TAK p<0,001	TAK p<0,001	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne

7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną oceniono według zaleceń GRADE [20].

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowaną w badaniach częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych. Kwalifikacji działań/zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, natomiast ich jakość uznano za bardzo niską (ocena w rozdziale 0).

W badaniu *Rosen 2013*, przewagę (niższa częstość występowania zdarzeń) pegylowanego interferonu alfa-2b w porównaniu z pegylowanym interferonem alfa-2a podawanych w skojarzeniu z rybawiryną, stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano na podstawie wartości parametru RD (na podstawie oszacowanej wartości parametru OR istotność ta nie została stwierdzona).

W przypadku porównania wyników dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Odsetek chorych, u których raportowano zdarzenia niepożądane wynosił ponad 95% w badaniu *Służewski 2012*) oraz 100% w badaniu *Rosen 2013*, przy czym najczęściej dotyczyły one wystąpienia objawów grypopodobnych, zakażeń, zdarzeń z grupy zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Na podstawie badań jednoramiennych stwierdzono, że wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych wymieniane były objawy grypopodobne, ból głowy, objawy ze strony żołądka i jelit czy reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. W badaniu *Służewski 2012* wykazano też istotne obniżenie poziomu ALT, liczby białych krwinek, liczby neutrofilii, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB jedynie z badania dwuramiennego *Rosen 2013*. W celu zachowania przejrzystości, jeśli w przypadku

wszystkich zdarzeń niepożądanych z danej kategorii nie wykazano statystycznie istotnych różnic, w tabeli podano tylko ogólny wniosek.

Tabela 25.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB względem PEG IFN alfa-2b + RIB

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2a + RIB)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2b + RIB)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	48/72 tyg.	n/d	n/d	OR=7,45 (0,37; 149,55)	RD=0,25 (0,03; 0,47) NNH=4 (2; 33)	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2a + RIB)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PEG IFN alfa-2a + RIB (przewaga PEG IFN alfa-2b + RIB)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	48/72 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

7.15.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Pegasys®* [6] zamieszczono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przedstawione poniżej.

7.15.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

W trakcie leczenia produktem leczniczym Pegasys®, a także po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), u niektórych osób obserwowano występowanie ciężkich objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, występowały inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne, (czasem skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Wszyscy chorzy powinni być pod ścisłą obserwacją w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. Zaleca się, aby lekarz prowadzący rozważył potencjalny stopień ciężkości działań niepożądanych leku i ocenił wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych w przypadku stwierdzenia objawów zaburzeń psychicznych. Jeśli zaburzenia się utrzymują, ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie terapii, obserwację chorego i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej [6].

Występujące w przeszłości lub obecne poważne choroby psychiczne

Leczenie produktem leczniczym Pegasys® osób cierpiących obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną, można rozpocząć jedynie wtedy, kiedy jest ono w opinii lekarza niezbędne. Warunkiem koniecznym jest zapewnienie choremu odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych. Istnieją przeciwwskazania do stosowania terapii u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi [6].

Chorzy używający/nadużywający substancji:

Leczenie osób zakażonych wirusem HCV, którzy dodatkowo wykazują zaburzenia związane z używaniem substancji (alkohol, marihuana) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących. Jeśli leczenie interferonem alfa zostało uznane za konieczne u tej populacji, przed rozpoczęciem leczenia, współistniejące choroby psychiczne i potencjalne nadużywanie innych substancji, należy starannie ocenić i odpowiednio zabezpieczyć. Zaleca się, aby w razie konieczności rozważyć wielodyscyplinarną opiekę nad chorym włącznie z opieką psychiatryczną lub opieką specjalisty ds. uzależnień w celu oceny, leczenia i obserwacji. Chorzy powinni być starannie monitorowani w trakcie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Wczesna interwencja jest zalecana w przypadku ponownego pojawienia się lub rozwoju zaburzeń psychicznych oraz używania powyższych substancji [6].

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu leczniczego Pegasys®, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i tyroksyny. Leczenie można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie terapii należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy. Obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy. Osoby z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem leczniczym Pegasys® lub terapii skojarzonej z rybawiryną. Chorzy, u których te stany rozwijają się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni przerwać terapię [6].

Układ sercowo – naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem leczniczym Pegasys® mogą wystąpić:

- ⊕ nadciśnienie tętnicze;
 - ⊕ arytmie pochodzenia nadkomorowego;
 - ⊕ zastoinowa niewydolność serca;
 - ⊕ ból w klatce piersiowej;
 - ⊕ zawał serca [6].
-

U osób z rozpoznaną wcześniej chorobą serca zaleca się przed rozpoczęciem leczenia wykonanie badania elektrokardiograficznego. W przypadku stwierdzenia pogorszenia czynności układu krążenia zaleca się czasowe lub całkowite zaprzestanie terapii. Zmniejszenie dawki rybawiryny lub zaprzestanie jej podawania wskazane jest u chorych ze współistniejącymi chorobami układu sercowo – naczyniowego u których stwierdzono wystąpienie niedokrwistości [6].

Czynność wątroby

Jeśli w trakcie leczenia doszło do dekompensacji czynności wątroby, należy przerwać terapię. Podczas stosowania produktu leczniczego Pegasys® obserwowano zwiększenie aktywności ALAT powyżej wartości początkowej, również u osób z odpowiedzią wirusologiczną. Jeżeli zwiększenie aktywności ALAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej zaleca się przerwanie terapii [6].

Nadwrażliwość na lek

Rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, skurcz oskrzeli, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy). W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na nadwrażliwość należy przerwać leczenie i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przypadku wysypek skórnych przerwanie terapii nie jest wymagane [6].

Choroby autoimmunologiczne

U chorych leczonych produktami interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Osoby z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Osoby z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinny zostać poddane dokładnej ocenie. W tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem. W trakcie leczenia interferonem przewlekłego zapalenia wątroby typu C, zgłaszano przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami [6].

Gorączka/infekcje

Gorączka bardzo często może być związana z zespołem objawów grypopodobnych zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem dlatego należy wykluczyć inne przyczyny

utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii [6].

Zmiany w narządzie wzroku

Podczas leczenia produktem Pegasys® donoszono o rzadkich przypadkach retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębkach waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszystkie osoby powinny mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii dorośli oraz dzieci i młodzież ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku [6].

Zmiany w płucach

W trakcie terapii produktem Pegasys® obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc [6].

Zmiany skórne

Terapia może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U osób z łuszczycą należy zachować ostrożność w czasie terapii. W przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii [6].

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Pegasys® z rybawiryną u chorych z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys® w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek [6].

Zaburzenia zębów i okołożębowe

W trakcie terapii produktem leczniczym Pegasys® w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i okołożębowe, mogące prowadzić do wypadania zębów. Występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego leczenia skojarzonego. Chorym zaleca się dokładne mycie zębów dwa razy dziennie i regularną kontrolę stanu uzębienia u dentysty. U niektórych osób obserwowano występowanie wymiotów. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy zalecić dokładne płukanie jamy ustnej po zwymiotowaniu [6].

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież)

Podczas leczenia trwającego maksymalnie 48 tygodni, u chorych w wieku od 5 do 17 lat często obserwowano utratę masy ciała i zahamowanie wzrostu [6].

Po upływie 2 lat od zakończenia leczenia u 16% osób obserwowano zmniejszenie percentyla masy ciała o 15 percentyli lub więcej względem wartości wyjściowych, a u 11% zmniejszenie percentyla wzrostu o 15 percentyli lub więcej względem wartości wyjściowych [6].

Wyniki badań laboratoryjnych

Wskazaniami do zmniejszenia dawki lub ostatecznego przerwania leczenia są: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby granulocytów obojętnochłonnych i liczby płytek krwi. Większość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnotowanych w trakcie badania klinicznego powróciło do poziomu wyjściowego wkrótce po przerwaniu leczenia [6].

Indywidualna ocena stosunku ryzyka i korzyści u dzieci

Zaleca się dokładną analizę korzyści wynikającą z leczenia biorąc pod uwagę dane dotyczące bezpieczeństwa, zaobserwowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży:

- ⊕ należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu (brak danych czy jest ono odwracalne, czy też nie);
 - ⊕ zagrożenie to należy rozważyć biorąc pod uwagę cechy choroby występującej u dziecka, takie jak: objawy progresji (szczególnie włóknienie), schorzenia współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa) [6].
-

Jeśli jest to możliwe, leczenie dziecka należy rozpocząć po wystąpieniu pokwitaniowego skoku wysokości ciała, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Obecnie nie wykazano związku między leczeniem, a długoterminowym wpływem na dojrzewanie płciowe [6].

7.15.1.2. Częstość występowania i rodzaj zdarzeń/działań niepożądanych

W badaniu klinicznym obejmującym 114 dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) leczonych produktem leczniczym Pegasys® w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną konieczne były modyfikacje dawki u około jednej trzeciej osób. Najczęstszymi przyczynami były: neutropenia i niedokrwistość. Parametry bezpieczeństwa obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych. W badaniu pediatrycznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu przez maksymalnie 48 tygodni produktem leczniczym Pegasys® i rybawiryną były:

- ⊕ objawy grypopodobne (91%);
- ⊕ bóle głowy (64%);
- ⊕ zaburzenia żołądkowo-jelitowe (56%);
- ⊕ odczyn w miejscu wstrzyknięcia (45%).

Siedmiu chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu przez 48 tygodni przerwało terapię ze względów bezpieczeństwa (depresja, nieprawidłowe wyniki oceny psychiatrycznej, przemijająca ślepota, wysięki do siatkówki, hiperglikemia, cukrzyca typu 1 i niedokrwistość). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w trakcie badania miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie działania niepożądane opisano u 2 osób w grupie poddawanej leczeniu skojarzonemu (hiperglikemia i cholezystektomia). U dzieci i młodzieży przyjmujących produkt Pegasys® w skojarzeniu z rybawiryną po 48 tygodniach leczenia występowało opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu względem wartości wyjściowych [6].

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu leczniczego Pegasys® jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawki lub przerwania terapii [6].

Tabela 26

Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia produktem leczniczym Pegasys® i rybawiryną dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV w badaniu NV17424

Układ, narząd	Działania niepożądane	
	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ mononukleozą zakaźną; ⊗ paciorkowcowe zapalenie gardła; ⊗ grypa; ⊗ wirusowe zapalenie żołądka i jelit; ⊗ kandydoza; ⊗ zapalenie żołądka i jelit; ⊗ ropień zęba; ⊗ jęczmień; ⊗ infekcja układu moczowego; ⊗ zapalenie nosa i gardła.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedokrwistość.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmniejszone łaknienie. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ hiperglikemia; ⊗ cukrzyca typu 1.
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ bezsenność. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ depresja; ⊗ niepokój; ⊗ omamy; ⊗ zaburzenia behawioralne; ⊗ agresja; ⊗ złość; ⊗ deficyt uwagi z nadpobudliwością ruchową.
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból głowy. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zawroty głowy; ⊗ zaburzenia uwagi; ⊗ migrena.
Zaburzenia oka	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przemijająca utrata wzroku; ⊗ wysięk w siatkówce; ⊗ zaburzenia wzroku; ⊗ podrażnienie oczu; ⊗ ból oczu; ⊗ świąd oczu.
Zaburzenia ucha i błędnika	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból ucha.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ duszności; ⊗ krwawienie z nosa.
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaburzenia żołądka i jelit. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból nadbrzusza; ⊗ zapalenie jamy ustnej; ⊗ nudności, ⊗ aftowe zapalenie jamy ustnej; ⊗ zaburzenia w obrębie jamy ustnej.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wysypka, świąd, łysienie. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opuchnięta twarz; ⊗ wysypka polekowa.
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ bóle mięśniowo-szkieletowe. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból pleców; ⊗ ból kończyn.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	b/d	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dysuria; ⊗ nietrzymanie moczu; ⊗ zaburzenia układu moczowego.

Układ, narząd	Działania niepożądane	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	b/d	⊕ wydzielina z pochwy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	⊕ objawy grypopodobne; ⊕ reakcja w miejscu wstrzyknięcia; ⊕ rozdrażnienie; ⊕ zmęczenie.	⊕ gorączka; ⊕ krwihak w miejscu wkłucia do naczynia krwionośnego; ⊕ ból.
Badania diagnostyczne	b/d	⊕ zaburzenia psychiczne.
Procedury medyczne i chirurgiczne	b/d	⊕ ekstrakcja zęba; ⊕ cholezystektomia.
Uwarunkowania społeczne	b/d	⊕ kłopoty z nauką.

Źródło: opracowanie na podstawie *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®* [6].

7.15.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

W dokumencie opracowanym przez komitet EMA PRAC odnaleziono informację, że raportowano przypadki wystąpienia płucnego nadciśnienia tętniczego. Komitet uznał, że nie można wykluczyć związku wystąpienia tego zdarzenia z leczeniem IFN alfa-2a, IFN alfa-2b, IFN beta-1a, IFN beta-1b, PEG IFN alfa-2a, PEG IFN alfa-2b oraz PEG IFN beta-1a. W związku z tym zasadne jest zamieszczanie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Pegasys® informacji o możliwości wystąpienia płucnego nadciśnienia tętniczego, z nieznaną częstością. Zmianę tę należy zgłosić w okresie do 2 miesięcy od wydania decyzji PRAC (23 kwietnia 2015 r.) [79, 80].

7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Pegasys®, wydanym przez FDA w 2015 roku [81], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku o śmiertelnych lub zagrażających życiu zaburzeniach:

- ⊕ neuropsychiatrycznych – samobójstwa, próby samobójcze, myśli o dokonaniu zabójstwa, depresja, nawrót uzależnienia od narkotyków, przedawkowanie narkotyków; zaburzenia te mogą wystąpić zarówno u chorych z, jak i bez chorób psychiatrycznych w wywiadzie;

- ⊕ autoimmunologicznych – rozwój lub zaostrzenie chorób autoimmunologicznych, takich jak zapalenie mięśni, zapalenie wątroby, zakrzepowa plamica małopłytkowa, samoistna plamica małopłytkowa, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, śródmiąższowe zapalenie nerek lub toczeń rumieniowaty układowy; peginterferon alfa-2a powinien być stosowany z ostrożnością u osób ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną;
- ⊕ niedokrwienych – zaburzenia niedokrwienne lub krwotoczne epizody naczyniowo-mózgowe; zdarzenia takie były obserwowane u osób bez lub z niewieloma czynnikami ryzyka dla udaru, także u tych poniżej 45 r.ż.;
- ⊕ zakażeniach – ciężkie zakażenia oraz te o ciężkim nasileniu (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze); powinno się w takich wypadkach bezzwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię przeciw zakażeniom i rozważyć przerwanie leczenia peginterferonem alfa-2a [81].

Podano także informację o zahamowaniu wzrostu – obniżone współczynniki z-score dla wzrostu i masy ciała były obserwowane u chorych w wieku 5-17 lat po 48 tygodniach terapii peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu rybawiryną. Po 2 latach od zakończenia terapii, u 16% i 11% dzieci obserwowano krzywą, odpowiednio, masy ciała i wzrostu, więcej niż 15 percentyli poniżej krzywej w momencie rozpoczęcia terapii. Dane dotyczące chorych obserwowanych do 6 lat od zakończenia leczenia są zbyt ograniczone, by określić ryzyko redukcji wzrostu u niektórych dorosłych chorych [81]

Zalecane jest ściśle monitorowanie chorych podczas terapii i zakończenie jej w przypadku ciężkich lub pogarszających się objawów wyżej opisanych zaburzeń [81].

Po wprowadzeniu leku Pegasys® do obrotu obserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

- ⊕ zaburzenia układu krwionośnego i układu chłonnego – wybiórcza aplazja czerwonych krwinek;
- ⊕ zaburzenia ucha i błędnika: zaburzenia słuchu, utrata słuchu;
- ⊕ zaburzenia żołądka i jelit: zabarwienie języka;
- ⊕ zaburzenia układu immunologicznego: odrzucenie przeszczepu wątroby oraz nerki;
- ⊕ zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie;
- ⊕ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ciężkie reakcje skórne;
- ⊕ zaburzenia układu nerwowego: drgawki.

Ponieważ zdarzenia te są zgłaszane dobrowolnie przez chorych z populacji o niewiadomej wielkości, nie jest możliwe określenie częstości występowania zdarzeń ani stwierdzenia ich związku z leczeniem [81].

Przeciwwskazaniami do stosowania peginterferonu alfa-2a są:

- ⊕ autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- ⊕ dekompensacja czynności wątroby u chorych ze zwłóknieniem;
- ⊕ noworodki/niemowlęta;
- ⊕ znane reakcje nadwrażliwości na interferon alfa lub jakikolwiek składnik leku, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli oraz anafilaksja.

Dodatkowe przeciwwskazania do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami na WZW C obejmują wszystkie przeciwwskazania tych leków [81].

Zamieszczono również ostrzeżenie, iż stosowanie peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną może powodować wystąpienie wad wrodzonych oraz śmierć płodu. Dlatego wymagana jest szczególna ostrożność u kobiet w wieku rozrodczym leczonych terapią skojarzoną oraz będących partnerkami leczonych mężczyzn w celu uniknięcia zajścia w ciążę [81].

7.15.4. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie peginterferonu alfa-2a u chorych może wpływać na wystąpienie śmiertelnych lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak m.in.: zaburzenia neuropsychiatryczne, autoimmunologiczne, niedokrwienne czy zakażenia. W związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania peginterferonu alfa-2a w przypadku wystąpienia objawów tych zdarzeń niepożądanych.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ bezpośrednio porównanie peginterferonu alfa-2a z wybranym komparatorem (peginterferon alfa-2b) było możliwe jedynie na podstawie badania obserwacyjnego, retrospektywnego (*Rosen 2013*), ponadto w badaniu tym wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebności grup (10 vs. 20 chorych), co według autorów może mieć wpływ na istotność statystyczną wyników;
- ⊕ w badaniu *Rosen 2013* wzięło udział 4 (13,3%) chorych, u których stosowano wcześniej leki z grupy interferonów;
- ⊕ w badaniu *Rosen 2013* autorzy zwracają uwagę na występowanie pojedynczych przypadków chorób współistniejących u chorych dzieci tj.: dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera, zapalenie odbytnicy, wrodzony przerost nadnerczy, zakażenie wirusem HIV oraz obturacyjny bezdech senny;
- ⊕ dla niektórych punktów końcowych liczebność w poszczególnych podgrupach podana w wynikach badania nie odwzorowuje podanej sumarycznie liczebności grup, a w niektórych przypadkach nie było możliwe obliczenie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie na podstawie zaprezentowanych w publikacji odsetków.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną względem peginterferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną, u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe WZW C, uprzednio nieleczonych.

Ocena skuteczności

Na podstawie badania obserwacyjnego *Rosen 2013* wykazano istotną statystycznie przewagę PEG IFN alfa-2a+RIB pod względem częstości uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w porównaniu do PEG IFN alfa-2b+RIB, zarówno dla wszystkich chorych z badania, jak i dla podgrupy z genotypem 1b (istotność tę stwierdzono na podstawie parametru RD, natomiast parametr OR nie świadczy o znamiennej różnicy). Dodatkowo, w badaniach jednoramiennych (*Służewski 2012*, *Sokal 2010* oraz dane dla jednej grupy z badania *PEDS-C*) raportowano SVR u około 53-78% chorych ogółem (skuteczność kliniczna), w porównaniu z 90% chorych z badania *Rosen 2013* (skuteczność praktyczna). Wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) odnotowano u około 60-87%

chorych, natomiast odpowiedź wirusologiczną bezpośrednio po leczeniu (ETR) u około 63-76% chorych leczonych PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB.

Na podstawie badania *PEDS-C* nie stwierdzono istotnych zmian jakości życia (względem wartości wyjściowych) ocenianej za pomocą kwestionariuszy: CHQ (ogólna jakość życia), CBCL i CDI (funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne), BRIEF (funkcjonowanie poznawcze), które wiązałyby się z leczeniem PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *Rosen 2013*, w grupie PEG IFNA-alfa-2a + RIB częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa niż w grupie PEG IFN alfa-2b + RIB (istotność tą stwierdzono na podstawie parametru RD, natomiast parametr OR nie świadczy o znamiennej różnicy), jednak dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Na podstawie badań jednoramiennych stwierdzono, że wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występowały objawy grypopodobne, zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. W badaniu *Służewski 2012* wykazano też istotne obniżenie poziomu ALT, liczby białych krwinek, liczby neutrofilii, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA oraz FDA zwracają uwagę, że stosowanie peginterferonu alfa-2a u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak śmiertelne lub zagrażające życiu zaburzenia neuropsychiatryczne, autoimmunologiczne, niedokrwienne czy zakażenia. W związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania peginterferonu alfa-2a w przypadku wystąpienia objawów tych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży. Skuteczność tej terapii jest wyższa w porównaniu z peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną, zarówno dla wszystkich chorych z

badania, jak i dla podgrup z najczęściej występującym wśród dzieci i młodzieży w Polsce genotypem 1b. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach EMA i FDA, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie zwalidowanego, uznanego powszechnie punktu końcowego (SVR), mającego kluczową rolę w ocenie skuteczności leczenia WZW. Analizę bezpieczeństwa oparto o istotne klinicznie punkty końcowe. Siła interwencji w przypadku istotnych statystycznie różnic została określona jako duża.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono zatem, iż zasadnym jest stosowanie peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w praktyce klinicznej u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży z przewlekłym WZW C i rozszerzenie aktualnego programu lekowego poprzez włączenie analizowanego schematu leczenia do stosowania w tej populacji.

10. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną względem peginterferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Przewaga ta została także wykazana dla podgrup z genotypem 1b, który jest najczęściej występującym genotypem wśród osób poniżej 20 r.ż. w Polsce (około 80% [35]). Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a stosowanego z rybawiryną jest akceptowalny.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną (SVR, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa) lub wysoką (pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi wirusologicznej, także ważne dla oceny skuteczności). Jakość wyników oceniono jednak na bardzo niską, ze względu na metodykę badań (szczegółowy opis oceny w rozdziale 7.11).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym, z grupą kontrolną oraz na badaniach jednoramiennych lub danych dla pojedynczej grupy z badania randomizowanego. Grupy chorych były niezbyt liczne, zwłaszcza w badaniu z grupą kontrolną, w którym

dodatkowo liczebność grup była niezrównoważona. Trzeba mieć jednak na uwadze, że ze względu na charakter populacji docelowej (dzieci i młodzież, wśród których zapadalność jest niższa niż wśród dorosłych), nie należy oczekiwać badań o dużej liczności. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ we włączonych do analizy badaniach udział brali chorzy ściśle odpowiadający populacji docelowej niniejszego raportu. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych nie odbiegają znacząco od wyników przedstawionych w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b, stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Uwzględniono w nim część badań, które zostały włączone do niniejszej analizy oraz dodatkowo badania jednoramienne dla PEG IFN alfa-2b. Opracowania te nie objęły jednak publikacji z lat 2013-2015 (przeгляд baz zakończony w 2012 r.) i tym samym nie włączono badania bezpośrednio porównującego PEG IFN alfa-2a+RIB i PEG IFN alfa-2b+RIB (*Rosen 2013*). W związku z tym, wnioskiem płynącym z tych opracowań jest, że zarówno PEG IFN alfa-2a jak i PEG IFN alfa-2b podawane w skojarzeniu z rybawiryną stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży oraz że terapie te są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Wartym podkreślenia jest fakt, że wykazano, iż leczenie peginterferonami u chorych w okresie wzrostu nieznacznie wpływa na jego zahamowanie, niemniej jednak na podstawie większości przytoczonych badań stwierdzono powrót do wartości normalnych po zakończeniu leczenia. Wyjątek stanowi badanie *PEDS-C*, w którym wyniki świadczą o utrzymujących się zaburzeniach wskaźnika wzrost-wiek po 2 latach okresu obserwacji od momentu zakończenia leczenia. Te ostatnie wyniki nie zostały zawarte w niniejszej analizie, ponieważ zostały zaprezentowane łącznie dla grup PEG IFN alfa-2a+RIB i PEG IFN alfa-2a+placebo, jednak mogą mieć pewne znaczenie w ocenie profilu bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a+RIB.

W rejestrze badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone badanie, które nie zostało opublikowane. Dotyczy ono oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a+RIB, a

kryterium włączenia był m.in. wiek 11-75 lat. Zatem, gdyby dane z tego badania zostały opublikowane i jednocześnie zaprezentowane odrębnie dla chorych w wieku poniżej 18 r.ż., mogłyby mieć pewien wpływ na wyniki niniejszego raportu. Z dużym prawdopodobieństwem można jednak przypuszczać, że wyniki tego badania nie odbiegałyby znacząco od tych pochodzących z innych badań jednoramiennych.

Przewlekłe WZW C jest chorobą o dużym znaczeniu nie tylko klinicznym, ale także ekonomicznym. Pomimo, iż częstość występowania raka wątroby oraz marskości nie jest wysoka wśród dzieci i młodzieży, to brak adekwatnego leczenia może spowodować, że powikłania te wystąpią z dużo wyższą częstością u tych chorych jako dorosłych [88]. Konsekwencją zaniechań diagnostycznych i terapeutycznych może być także generowanie nowych zakażeń [21]. Należy także pamiętać o ekonomicznych i społecznych kosztach takich zaniechań, m.in. o długotrwałym leczeniu, hospitalizacji, absencjach chorobowych i świadczeniach dla chorych z budżetu państwa [21].

Niemniej ważnym aspektem jest jakość życia chorych, zwłaszcza w aspekcie psychologicznym i socjologicznym. Poczucie wykluczenia przez społeczeństwo z powodu choroby i potencjalnej możliwości zarażenia jest szczególnie dotkliwe w przypadku dzieci i młodzieży, dla których akceptacja środowiska jest bardzo ważna. Z tego też powodu niezwykle istotne jest wczesne wdrażanie leczenia oraz zapewnienie szerokiego wyboru opcji terapeutycznych.

11. Załączniki

11.1. Program lekowy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)

Tabela 27

Program lekowy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) u dzieci i młodzieży od 3. do 18. roku życia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub 2) w tkance wątrobowej; 3) obecność przeciwciał anti-HCV; 4) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. <p>U chorych z genotypem 2 i 3 można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego. U chorych z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wynik badania elastograficznego.</p> <p>1.2 Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie</p>	<p>1. Pegylowany interferon alfa-2b</p> <p>1.1 Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 60 mikrogramów/m² powierzchni ciała / tydzień- świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia ; 2) w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b określoną w pkt. 1, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b; 3) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>1.2 Dawkowanie rybawiryny w terapii</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie poziomu AlAT; 4) proteinogram; 5) czas lub wskaźnik protrombinowy; 6) oznaczenie autoprzeciwciał; 7) oznaczenie poziomu TSH; 8) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 13) oznaczenie antygenu Hbs; 14) USG jamy brzusznej; 15) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji; 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 17) oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
<p>histopatologicznym wątroby.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3. do 18. roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <p>3.1 w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u świadczeniobiorców dializowanych; 2) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych; 3) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę; <p>3.2 w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u świadczeniobiorców:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieleczonych uprzednio interferonami; 2) z nawrotem zakażenia; 3) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawiryną okazała się nieskuteczna; 4) przed i po przeszczepach narządowych; 5) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby. <p>4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami pegylowanymi alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.2 przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby; 1.3 pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym. <p>5. Interferony rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <p>5.1 w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u świadczeniobiorców dializowanych; 2) u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepach narządowych; 3) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę; 	<p>skojarzonej z interferonem alfa-2b – zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b.</p> <p>1.3 Czas terapii dla leczenia skojarzonego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) genotyp 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA, b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> - niskie wyjściowe miano wirusa (< 600 000 j.m./ml) oraz - brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz - brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia, c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia; 2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie; 3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni. <p>1.4 Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo 2) po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej. <p>1.5 U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali</p>	<p>interferonami pegylowanymi;</p> <p>18) oznaczenie polimorfizmu genu rs 12979860 IL28 u osób wcześniej nieleczonych, u których planowane jest zastosowanie leczenia złożonego z interferonu pegylowanego alfa, rybawiryną.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3 leczenia interferonem alfa pegylowanym: <ol style="list-style-type: none"> a) w 1 dniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu AIAT; - morfologia krwi; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu AIAT; - morfologia krwi; c) w 12 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; d) w 24 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGTP; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; e) w 48 tygodniu - oznaczenie PCR HCV

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
<p>5.2 w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.</p> <p>U świadczeniobiorców od 3. do 18. roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia; 2) brak cech dekomensacji czynności wątroby; 3) stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; 4) stwierdzenie obecności przeciwciał anty-HCV w surowicy. <p>6. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami rekombinowanymi alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6.1 przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego; 6.2 nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego; 6.3 przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia. <p>7. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2) niestwierdzenie HCV-RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV; 3) niewyrównana marskość wątroby; 4) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 5) niewyrównana cukrzyca insulinozależna; 6) choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem 7) autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 8) niewyrównana nadczynność tarczycy; 9) retinopatia (po konsultacji okulistycznej); 10) padaczka (po konsultacji neurologicznej); 11) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 12) ciąża lub karmienie piersią; 13) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 14) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej; hematologicznej lub hematologicznej); 	<p>Scheuer'a lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.</p> <p>2. Interferon rekombinowany alfa-2b</p> <p>2.1. Dawkowanie interferonu rekombinowanego alfa-2a oraz interferonu rekombinowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy od 3. do 18. roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa- 2b) – 3 mln j.m./m² powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. 	<p>metodą ilościową lub jakościową;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym: <ol style="list-style-type: none"> a) w 1 dniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60,64, 68, 72 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; c) w 4 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców z wyjściową wiramią, poniżej 600 000 IU/ml; d) w 8 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą jakościową u osób leczonych boceprewirem; e) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; f) w 12 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; g) w przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej nie reagujących n aterapię interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia PCR HCV metoda ilościową pomiędzy 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej; h) w 24 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
<p>15) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p>8. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia;</p> <p>2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <p>a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub</p> <p>b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu AFP; <ul style="list-style-type: none"> i) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, albo 72 tygodniu: - oznaczenie poziomu GGTP; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; <ul style="list-style-type: none"> j) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; 3) świadczeniobiorcy leczeni interferonem rekombinowanym alfa albo interferonem naturalnym alfa: <ul style="list-style-type: none"> a) w 1 dniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; - próba ciążowa; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; c) w 12, 24, 36 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; d) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
		<p>tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGTP; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; <p style="margin-left: 20px;">e) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)

11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 28

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
The Predictive Values of Rapid Virus Response and Complete Early Virus Response for Sustained Virus Response in Chronic Hepatitis C Treated With Individual Therapeutic Programme	NCT01464008	Badanie zakończone, nieopublikowane	Beijing Ditan Hospital	Obserwacyjne, retrospektywne	Analiza skuteczności (odpowiedzi wirusologicznej) i bezpieczeństwa stosowania peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u chorych na WZW C, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych, w wieku 11-75 lat.	styczeń 2004	wrzesień 2011

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2015 r.

11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 29.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdz.3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdz.5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdz.7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdz.7.3 i 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdz.7.4, 7.8 i 7.9
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdz.7.4.3 i 7.8
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdz.7.3.1 i 7.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdz. 7.3, 7.4 i 11.8
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdz.7.8 i 11.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdz. 11.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdz. 7.8 i 11.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdz.7.9, 7.10, 7.11, 7.12, 7.13 i 0
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdz.7.15

Źródło: opracowanie własne

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 30.

Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"hepatitis c" OR hcv OR Hepacivirus OR "hepatitis virus c"	5642	92075
#2	pegylated OR pegyl* OR PEG	2891	47182
#3	interferon OR IFN	11260	203998
#4	#2 AND #3	1400	10861
#5	peginterferon OR "PEG-IFN" OR PEGIFN OR "peg interferon" OR "peg-interferon"	1749	8592
#6	#4 OR #5	2255	14048
#7	alfa OR "alfa-2a" OR "alfa 2a" OR "alfa-2b" OR "alfa 2b" OR alpha OR "alpha-2a" OR "alpha 2a" OR "alpha-2b" OR "alpha 2b"	30212	781703
#8	#6 AND #7	1742	7375
#9	Pegasys OR PegIntron OR ViraferonPeg	224	2470^
#10	#8 OR #9	1780	8785

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#11	ribavirin OR Tribavirin OR Ribovirin OR Rebetol OR Virazole OR Vilona OR Ribasphere OR Viramide OR Virazide OR "ICN-1229" OR "ICN 1229" OR ICN1229 OR Ribamide OR Ribamidyl OR Ribamidil OR Copegus OR Vilarib OR cotronak OR desiken OR "icn 17261" OR icn17261 OR "icn-17261" OR "nsc 163039" OR nsc163039 OR "nsc-163039" OR ribovarin OR viramid OR virazid OR virazin	2732	17758 [^]
#12	#10 AND #11	1293	6067
#13	#1 AND #12	131 [@]	5919
#14	"systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*	n/d	400704 ^{^^}
#15	#13 AND #14	n/d	173

[@] publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library innych niż baza CENTRAL

[^] zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^} zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r.

Tabela 31.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	"Hepatitis C"[Mesh]	48207
#2	"hepatitis c" [TIAB] OR hcv [TIAB] OR Hepacivirus [TIAB] OR "hepatitis virus c" [TIAB]	63484
#3	#1 OR #2	71083
#4	"peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	3169
#5	"peginterferon alfa-2b" [Supplementary Concept]	2113
#6	pegylated [TIAB] OR pegyl* [TIAB] OR PEG [TIAB]	33576
#7	interferon [TIAB] OR IFN [TIAB]	158406
#8	#6 AND #7	5963
#9	peginterferon [TIAB] OR "PEG-IFN" [TIAB] OR PEGIFN [TIAB] OR "peg interferon" [TIAB] OR "peg-interferon" [TIAB]	3934
#10	#8 OR #9	7405
#11	alfa [TIAB] OR "alfa-2a" [TIAB] OR "alfa 2a" [TIAB] OR "alfa-2b" [TIAB] OR "alfa 2b" [TIAB] OR alpha [TIAB] OR "alpha-2a" [TIAB] OR "alpha 2a" [TIAB] OR "alpha-2b" [TIAB] OR "alpha 2b" [TIAB]	758971
#12	#10 AND #11	4101
#13	Pegasys [TIAB] OR PegIntron [TIAB] OR ViraferonPeg [TIAB]	133

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#14	#4 OR #5 OR #12 OR #13	6193
#15	"Ribavirin"[Mesh]	8731
#16	ribavirin [TIAB] OR Tribavirin [TIAB] OR Ribovirin [TIAB] OR Rebetol [TIAB] OR Virazole [TIAB] OR Vilona [TIAB] OR Ribasphere [TIAB] OR Viramide [TIAB] OR Virazide [TIAB] OR "ICN-1229" [TIAB] OR "ICN 1229" [TIAB] OR ICN1229 [TIAB] OR Ribamide [TIAB] OR Ribamidyl [TIAB] OR Ribamidil [TIAB] OR Copegus [TIAB] OR Vilarib [TIAB] OR cotronak [TIAB] OR desiken [TIAB] OR "icn 17261" [TIAB] OR icn17261 [TIAB] OR "icn-17261" [TIAB] OR "nsc 163039" [TIAB] OR nsc163039 [TIAB] OR "nsc-163039" [TIAB] OR ribovarin [TIAB] OR viramid [TIAB] OR virazid [TIAB] OR virazin [TIAB]	10482
#17	#15 OR #16	12530
#18	#14 AND #17	4629
#19	#3 AND #18	4573
#20	"systematic review" [PT] OR "literature review" [PT] OR "literature search" [PT] OR metaanalysis [PT] OR "meta-analysis" [PT] OR "meta analysis" [PT] OR systematic* [PT]	51394
#21	"systematic review" [TIAB] OR "literature review" [TIAB] OR "literature search" [TIAB] OR metaanalysis [TIAB] OR "meta-analysis" [TIAB] OR "meta analysis" [TIAB] OR systematic* [TIAB]	336316
#22	#20 OR #21	348081
#23	#19 AND #22	165

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r..

Tabela 32.

Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"hepatitis c " OR hcv OR Hepacivirus OR "hepatitis virus c"	5642	92075
#2	pegylated OR pegyl* OR PEG	2891	47182
#3	interferon OR IFN	11260	203998
#4	#2 AND #3	1400	10861
#5	peginterferon OR "PEG-IFN" OR PEGIFN OR "peg interferon" OR "peg-interferon"	1749	8592
#6	#4 OR #5	2255	14048
#7	alfa OR "alfa-2a" OR "alfa 2a" OR "alfa-2b" OR "alfa 2b" OR alpha OR "alpha-2a" OR "alpha 2a" OR "alpha-2b" OR "alpha 2b"	30212	781703
#8	#6 AND #7	1742	7375
#9	Pegasys OR PegIntron OR ViraferonPeg	224	2470^

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#10	#8 OR #9	1780	8785
#11	ribavirin OR Tribavirin OR Ribovirin OR Rebetol OR Virazole OR Vilona OR Ribasphere OR Viramide OR Virazide OR "ICN-1229" OR "ICN 1229" OR ICN1229 OR Ribamide OR Ribamidyl OR Ribamidil OR Copegus OR Vilarib OR cotronak OR desiken OR "icn 17261" OR icn17261 OR "icn-17261" OR "nsc 163039" OR nsc163039 OR "nsc-163039" OR ribovarin OR viramid OR virazid OR virazin	2732	17758 [^]
#12	#10 AND #11	1293	6067
#13	#1 AND #12	1113 [@]	5919
#14	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	n/d	10425216 ^{^^}
#15	#13 AND #14	n/d	4470

[@] publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap)

[^] zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^} zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r..

Tabela 33.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	"Hepatitis C"[Mesh]	48207
#2	"hepatitis c" [TIAB] OR hcv [TIAB] OR Hepacivirus [TIAB] OR "hepatitis virus c" [TIAB]	63484
#3	#1 OR #2	71083
#4	"peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	3169
#5	"peginterferon alfa-2b" [Supplementary Concept]	2113
#6	pegylated [TIAB] OR pegyl* [TIAB] OR PEG [TIAB]	33576
#7	interferon [TIAB] OR IFN [TIAB]	158406
#8	#6 AND #7	5963
#9	peginterferon [TIAB] OR "PEG-IFN" [TIAB] OR PEGIFN [TIAB] OR "peg interferon" [TIAB] OR "peg-interferon" [TIAB]	3934
#10	#8 OR #9	7405
#11	alfa [TIAB] OR "alfa-2a" [TIAB] OR "alfa 2a" [TIAB] OR "alfa-2b" [TIAB] OR "alfa 2b" [TIAB] OR alpha [TIAB] OR "alpha-2a" [TIAB] OR "alpha 2a" [TIAB] OR "alpha-2b" [TIAB] OR "alpha 2b" [TIAB]	758971

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#12	#10 AND #11	4101
#13	Pegasys [TIAB] OR PegIntron [TIAB] OR ViraferonPeg	133
#14	#4 OR #5 OR #12 OR #13	6193
#15	"Ribavirin"[Mesh]	8731
#16	ribavirin [TIAB] OR Tribavirin [TIAB] OR Ribovirin [TIAB] OR Rebetol [TIAB] OR Virazole [TIAB] OR Vilona [TIAB] OR Ribasphere [TIAB] OR Viramide [TIAB] OR Virazide [TIAB] OR "ICN-1229" [TIAB] OR "ICN 1229" [TIAB] OR ICN1229 [TIAB] OR Ribamide [TIAB] OR Ribamidyl [TIAB] OR Ribamidil [TIAB] OR Copegus [TIAB] OR Vilarib [TIAB] OR cotronak [TIAB] OR desiken [TIAB] OR "icn 17261" [TIAB] OR icn17261 [TIAB] OR "icn-17261" [TIAB] OR "nsc 163039" [TIAB] OR nsc163039 [TIAB] OR "nsc-163039" [TIAB] OR ribovarin [TIAB] OR viramid [TIAB] OR virazid [TIAB] OR virazin [TIAB]	10482
#17	#15 OR #16	12530
#18	#14 AND #17	4629
#19	#3 AND #18	4573
#20	study [TIAB] OR studies [TIAB] OR trial* [TIAB] OR trial [TIAB] OR random* [TIAB] OR randomised [TIAB] OR randomized [TIAB] OR controlled [TIAB] OR control [TIAB] OR prospectiv* [TIAB] OR comparativ* [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR retrospectiv* [TIAB] OR observational [TIAB] OR "cross-sectional" [TIAB] OR "cross sectional" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "clinical trial" [TIAB] OR blind* [TIAB] OR mask* [TIAB]	8613945
#21	study [PT] OR studies [PT] OR trial* [PT] OR trial [PT] OR random* [PT] OR randomised [PT] OR randomized [PT] OR controlled [PT] OR control [PT] OR prospectiv* [PT] OR comparativ* [PT] OR cohort* [PT] OR retrospectiv* [PT] OR observational [PT] OR "cross-sectional" [PT] OR "cross sectional" [PT] OR "follow-up" [PT] OR "clinical trial" [PT] OR blind* [PT] OR mask* [PT]	780691
#22	#20 OR #21	8736635
#23	#19 AND #22	3025

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r.

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 34.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Pegasys	2
	"Peginterferon alfa-2a"	17
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Pegasys	16
	"Peginterferon alfa-2a"	16
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	"Peginterferon alfa-2a" OR Pegasys	89
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Pegasys^	20
	"Peginterferon alfa-2a"^	20
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Pegasys	0
	"Peginterferon alfa-2a"	1

^zastosowano ograniczenie wyszukiwania do grupy wiekowej (0-17 lat)

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 23.01.2015 r.

11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Hartwell 2014 [82]				
METODYKA				
<p>Przeгляд systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PREMEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (Ovid), Web of Science with Conference Proceedings (listopad 2012);</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 7;</p> <p>Sponsor: Narodowy Instytut Badań Zdrowia (National Institute for Health Research).</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Analiza skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b, stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat, chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje, w których populacją były dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat z wyrównanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, niezależnie od stopnia nasilenia, włączając w to chorych z koinfekcją wirusem HIV oraz chorych zarówno wcześniej leczonych jak i nieleczonych; • publikacje, w których przedstawiono wyniki dotyczące trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz działań niepożądanych; • kontrolowane próby kliniczne z randomizacją lub bez oraz badania kohortowe bez grupy kontrolnej. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych: b/d.</p>				
BADANIE (publikacja)	INTERWENCJA*	Czas trwania leczenia	LICZBA CHORYCH	SVR, n (%)
Badanie randomizowane				
<i>PEDS-C</i>	PEG IFN alfa-2a (180 µg/1,73 m ² pc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	48 tyg.	55	29 (52,7)
Badania jednoramienne				
<i>Sokal 2010</i>	PEG IFN alfa-2a (100 µg/m ² pc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	• genotyp 1, 4, 5: 48 tyg.; • genotyp 2, 3: 24 tyg.	65	43 (66,2)
<i>Al Ali 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg mc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	• genotyp 4: 48 tyg.	12	9 (75,0)
<i>Pawłowska 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	• genotyp 1, 4: 48 tyg.; • genotyp 3: 24 tyg.	53	26 (49,1)

Hartwell 2014 [82]				
<i>Wirth 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (60 µg/m ² pc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	<ul style="list-style-type: none"> * genotyp 1, 4: 48 tyg.; * genotyp 2: 24 tyg.; * genotyp 3: ≥600 000 UI/ml: 48 tyg.; * <600 000 UI/ml: 24 tyg. 	107	70 (65,4)
<i>Ghaffar 2009</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg mc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	<ul style="list-style-type: none"> * genotyp 4: 52 tyg. 	7	2 (28,6)
<i>Jara 2008</i>	PEG IFN alfa-2b (1,0 µg/kg mc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	<ul style="list-style-type: none"> * genotyp 1, 4: 48 tyg.; * genotyp 2, 3: 24 tyg. 	30	15 (50,0)
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> * SVR; * RVR; * EVR; * ETR; * nawrót wiremii; * odpowiedź biochemiczna na leczenie; * odpowiedź histologiczna na leczenie; * jakość życia; * profil bezpieczeństwa 				

*w przeglądzie analizowano pojedyncze ramiona z badań włączonych, dotyczące jedynie leczenia skojarzonego PEG IFN alfa-2a+RIB lub PEG IFN alfa-2b+RIB, w przypadku badań dwuramiennych nie przedstawiono pozostałych ramion nie stanowiących przedmiotu analizy

Źródło: opracowanie własne

Druyts 2013 [78]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 7. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 8. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 9. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 10. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, Embase oraz EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials (podano informację, że włączono publikacje do 1-7 października 2012);</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 8;</p> <p>Sponsor: b/d.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a względem peginterferonu alfa-2b stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacje, w których czas leczenia trwał odpowiednio długo, zgodnie z przyjętymi wskazaniami dotyczącymi długości leczenia chorych na WZW C (48 tygodni dla chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 oraz 24 tygodnie dla chorych zakażonych genotypem 2 lub 3); ⊗ publikacje, w których przedstawiono wyniki dotyczące trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacje, w których populacje stanowili chorzy z koinfekcją HIV lub HBV. 				
BADANIE (publikacja)	INTERWENCJA*	Czas trwania leczenia	LICZBA CHORYCH	SVR, n (%)
Badanie randomizowane				
<i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>)	PEG IFN alfa-2a (180 µg/1,73 m ² pc/ tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	48 tyg.	55	29 (52,7)
Badania jednoramienne				
<i>Sokal 2010</i>	PEG IFN alfa-2a (100 µg/m ² pc /tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	⊗ genotyp 1, 4, 5: 48 tyg.; ⊗ genotyp 2, 3: 24 tyg.	65	43 (66,2)
<i>Zhang 2005</i>	PEG IFN alfa-2a (104 µg/m ² pc /tydzień) + RIB (15-20 mg/kg mc/d)	⊗ PEG IFN: 48-52 tyg.; ⊗ RIB: 6-12 m-cy.	54	29 (53,7)
<i>Wirth 2005</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg mc/ tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	⊗ genotyp 1, 4: 48 tyg.; ⊗ genotyp 2, 3: 24 tyg. (5 chorych) lub 48 tyg. (8 chorych).	62	36 (58,1)
<i>Jara 2008</i>	PEG IFN alfa-2b (1,0 µg/kg mc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	⊗ genotyp 1, 4: 48 tyg.; ⊗ genotyp 3: 24 tyg.	30	15 (50,0)
<i>Al Ali 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg mc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	⊗ genotyp 4: 48 tyg.	12	9 (75,0)
<i>Pawłowska 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (1,5 µg/kg/ tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	⊗ genotyp 1, 4: 48 tyg.; ⊗ genotyp 3: 24 tyg.	53	26 (49,1)

Druyts 2013 [78]				
<i>Wirth 2010</i>	PEG IFN alfa-2b (60 µg/m ² pc/tydzień) + RIB (15 mg/kg mc/d)	<ul style="list-style-type: none"> * genotyp 1, 4: 48 tyg.; * genotyp 2: 24 tyg.; * genotyp 3: <ul style="list-style-type: none"> ≥600 000 UI/ml: 48 tyg.; <600 000 UI/ml: 24 tyg. 	107	70 (65,4)
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> * EVR; * SVR; * nawrót wiremii (nawrót wiremii HCV RNA w czasie 24 tyg. po zakończeniu leczenia); * profil bezpieczeństwa; * przerwanie udziału w badaniu; * wpływ terapii na zahamowanie wzrostu. 				

*w przeglądzie analizowano pojedyncze ramiona z badań włączonych, dotyczące jedynie leczenia skojarzonego PEG IFN alfa-2a+RIB lub PEG IFN alfa-2b+RIB, w przypadku badań dwuramiennych nie przedstawiono pozostałych ramion nie stanowiących przedmiotu analizy

Źródło: opracowanie własne

11.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Rosen 2013 [86]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy włączani do grup na podstawie posiadanego ubezpieczenia medycznego (badanie retrospektywne);</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: *;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Izrael);</p> <p>Okres trwania badania: 2003 – 2010 (badanie retrospektywne);</p> <p>Okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 24 lub 48 tygodnie; <p>Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 72 tygodnie; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 48 lub 72 tygodnie; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzieci, chore na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, rozpoznane na podstawie obecności przeciwciał anty-HCV oraz oceny wirerii HCV RNA. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 			
Dane demograficzne*			
Parametr	PEG IFN alfa-2a + RIB	PEG IFN alfa-2b + RIB	
Liczba chorych	10	20	
Wiek, zakres [lata]	3; 18		
Liczba chłopców, n (%)	17 (56,7)		
Genotyp HCV, n (%)	1	1a	3 (10,0)
		1b	20 (66,7)
		2	1 (3,3)
		3a	6 (20,0)
HCV RNA, zakres [kom/ml]		134 000 – 26 200 000	
Średnia aktywność ALT, (SD) [IU/l]		69,93 (37,64)	
Wcześniejsze leczenie lekami z	Brak		26 (86,7)

Rosen 2013 [86]		
grupy interferonów, n (%)	Monoterapia interferonem	3 (10,0)
	Monoterapia pegylovanym interferonem alfa	1 (3,3)
Droga zakażenia, n (%)	Wertykalnie	12 (40,0)
	Produkty krwiopochodne	11 (36,7)
	Kontakt z igłą	1 (3,3)
	Brak danych	6 (20,0)
Interwencja		
<p>Interwencja badana: pegylowany interferon alfa-2a w dawce 180 µg/1,73 m² pc** raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc po na dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna: pegylowany interferon alfa-2b w dawce 1,5 mg/kg mc pc raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc po na dobę.</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 24 tygodnie – chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3; ⊗ 48 tygodni – chorzy zakażeni genotypem 1. <p>Leczenie zostało przerwane jeżeli po 12 tygodniach terapii wiremia w surowicy krwi nie zmniejszyła się o co najmniej dwie wartości logarytmiczne.</p>		
Punkty końcowe		
<p><u>Punkty końcowe uwzględniane w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ SVR; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki badań laboratoryjnych. 		

*dane demograficzne przedstawiono dla wszystkich chorych łącznie

**w publikacji znajduje się informacja, że była to dawka 180 mg/m² pc, jednak w celu sprawdzenia poprawności tej informacji skontaktowano się z autorem badania, który podał, że w rzeczywistości dawka ta wynosiła 180 µg/1,73 m² pc

Źródło: opracowanie własne

PEDS-C (Schwarz 2011 [88], Rodrigue 2011 [85], Murray 2007 [83][^], dane NIH [84]^{^^})

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (przedstawiono jedynie informacje dotyczące pojedynczego ramienia z badania, w którym interwencją był PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB. Dane dla grupy kontrolnej (PEG IFN alfa-2a+placebo) nie zostały przedstawione, ponieważ porównanie tych dwóch interwencji nie było celem niniejszej analizy)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa o wielkości bloków 2 i 4, generowana komputerowo w stosunku 1:1, ze stratyfikacją przeprowadzoną według ośrodka badawczego oraz genotypu HCV (genotyp 1 vs. inny genotyp). Przydział chorych do grup za pomocą centralnego systemu telefonicznego;

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: zarówno chorzy, rodziny chorych, jak i badacze nie byli świadomi stosowanego leku. Placebo dawkowano w takim samym schemacie jak rybawirynę, przeliczając liczbę tabletek w zależności od masy ciała chorego;

Opis utraty chorych z badania: Według informacji zawartych w publikacji *Schwarz 2011*, w grupie badanej utracono 4 (7,3%) chorych we wczesnym etapie badania: po jednym chorym z powodu wystąpienia przejściowej utraty wzroku, wysięku siatkówkowego, próby samobójczej oraz z powodu rozpoznania cukrzycy typu 1.

W publikacji *Rodrigue 2011* podano informacje, że ogółem utracono 13 (23,6%) z 55 chorych, w tym 5 (9,1%) chorych, u których wynik na obecność wirerii HCV po 24 tyg. był dodatni oraz 8 (14,5%) chorych, u których wynik na obecność wirerii HCV po 24 tyg. był ujemny;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak (ocena skuteczności i bezpieczeństwa - analizowano wszystkich chorych randomizowanych);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Food and Drug Administration Office of Orphan Products Development, National Institutes of Health/National Center for research resources Colorado CTSI grant, Hoffman LaRoche (Nutley NJ);

Liczba ośrodków: 11 (Stany Zjednoczone);

Okres leczenia:

- ⊕ chorzy z ujemnym wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 48 tygodni;
- ⊕ chorzy z dodatnim wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 24 tygodnie;

Okres obserwacji: okres leczenia+104 tygodnie *follow-up*:

- ⊕ chorzy z ujemnym wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 152 tygodnie;
- ⊕ chorzy z dodatnim wynikiem na obecność wirerii HCV po 24 tygodniach – 128 tygodni;

Analiza statystyczna: $p < 0,05$ (publikacja *Schwarz 2011*) oraz $p < 0,01$ (publikacja *Rodrigue 2011*);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA (dane NIH)

Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek 5-18 lat;
- ⊕ obecność wirerii HCV potwierdzona 2 testami wykonanymi w odstępie co najmniej 6 miesięcy;
- ⊕ przewlekła choroba wątroby, rozpoznane na podstawie oceny zapalenia i/lub zwłóknień tkanki wątrobowej, związanej z WZW C, określonej za pomocą biopsji wątroby wykonanej w ciągu 24. tygodni przed rozpoczęciem badania, przez wykwalifikowanego patologa (z wykluczeniem zmian związanych z inną chorobą wątroby oraz stanu normalnego);
- ⊕ wyrównana choroba wątroby (grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha);
- ⊕ pisemna zgoda na udział w badaniu podpisana przez opiekuna prawnego;
- ⊕ poziom hemoglobiny w surowicy > 11 g/dl (dziewczynki) lub > 12 g/dl (chłopcy);
- ⊕ poziom TSH w normie;
- ⊕ zdolność do połknięcia tabletek RIB/PLC.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ wcześniejsze leczenie interferonem lub rybawiryną;
- ⊕ otrzymanie jakiegokolwiek badanego leku < 6 tygodni przed planowanym podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;
- ⊕ przeciwwirusowa terapia układowa < 6 tygodni przed planowanym podaniem pierwszej dawki leku w

PEDS-C (Schwarz 2011 [88], Rodrigue 2011 [85], Murray 2007 [83][^], dane NIH [84]^{^^})

badaniu (z wykluczeniem podania lub planowanego podania acyklowiru we wskazaniu leczenia zmian opryszczkowych);

- ⊕ dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HAV IgM, anti-HBc IgM lub anti-HIV Ab bądź HBsAg,
- ⊕ przewlekłe choroby wątroby inne niż WZW C, potwierdzone klinicznie lub w wywiadzie (nieprawidłowy poziom ceruloplazminy, alfa₁-antytrypsyny, ANA>1:160, SMA>1:80 lub poziom przeciwciał anti-LKM >60 U);
- ⊕ krwawienia z żyłaków przełyku w wywiadzie;
- ⊕ niewyrównana choroba wątroby (np. poziom sprzężonej bilirubiny >1,5 mg/dl, wodobrzusze, żylaki, grupa B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha);
- ⊕ choroby autoimmunologiczne lub pośrednio immunologiczne w wywiadzie (np. choroby zapalne jelita grubego, małopłytkowość samoistna, toczeń rumieniowaty, niedokrwistość autoimmunologiczna hemolityczna, twardzina skóry, ciężka łuszczyca, potwierdzone klinicznie reumatoidalne zapalenie stawów);
- ⊕ bezwzględna liczba neutrofilii <1500 kom/mm³, poziom hemoglobiny w surowicy <11 g/dl (dziewczynki), <12 g/dl (chłopcy), poziom leukocytów w surowicy >17,5x10⁹/l lub poziom trombocytów w surowicy <90 000/mm³;
- ⊕ poziom kreatyniny w surowicy >1,5-krotność wartości prawidłowych;
- ⊕ ciężka depresja (zgodnie z definicją American Psychiatric Association) lub ciężkie zaburzenia psychiczne w wywiadzie tj. psychoza, myśli lub próby samobójcze;
- ⊕ przewlekłe choroby serca lub płuc powodujące ograniczenie sprawności potwierdzone klinicznie lub w wywiadzie;
- ⊕ niestabilizowana pomimo stosowania leków choroba tarczycy w wywiadzie (podwyższony poziom TSH, podwyższony poziom przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej lub objawy kliniczne świadczące o chorobie tarczycy);
- ⊕ niestabilizowana cukrzyca definiowana jako poziom hemoglobiny glikowanej >8%;
- ⊕ przeszczep narządów lub szpiku kostnego w wywiadzie;
- ⊕ objawy ciężkiej retinopatii;
- ⊕ zaburzenia krzepnięcia (międzynarodowy współczynnik znormalizowany >1,5);
- ⊕ podejrzenie lub aktywne objawy raka lub nowotwór w wywiadzie z >20% współczynnikami nawrotu w ciągu 2 lat;
- ⊕ hemoglobinopatie;
- ⊕ hemofilia;
- ⊕ ciężka retinopatia;
- ⊕ ciężka choroba potwierdzona klinicznie lub w wywiadzie lub inne czynniki mogące wykluczyć chorego z badania w opinii badacza;
- ⊕ kobiety aktywne seksualnie lub zdolne do zajścia w ciążę (powyżej 10 rż) lub mężczyźni aktywni seksualnie, nie stosujący 2 różnych metod skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz 6 miesięcy po zakończeniu terapii;
- ⊕ ciąża potwierdzona dodatnim wynikiem testu ciążowego wykonanego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia lub karmienie piersią;
- ⊕ mężczyźni, których partnerki są w ciąży;
- ⊕ przyjmowanie substancji aktywnych;
- ⊕ rodzeństwo lub inne dziecko mieszkające w tym samym domu lub dzielące tę samą przestrzeń życiową włączone do badania.

Dane demograficzne

Parametr	PEG IFN alfa-2a + RIB	
Liczba chorych	55	
Wiek, średnia (SD) [lata]	10,70 (3,30)	
Wiek, n (%)	5-11 lat	30 (54,5)
	12-17 lat	25 (45,5)
Chłopcy, n (%)		27 (49,1)
Rasa, n (%)	Biała	43 (78,2)
	Inna	12 (21,8)
Średni znormalizowany BMI [kg/m ²]		0,80 (1,00)

PEDS-C (Schwarz 2011 [88], Rodrigue 2011 [85], Murray 2007 [83][^], dane NIH [84]^{^^})		
Średni całkowity wskaźnik depresji u dzieci		5,90 (4,20)
Droga zakażenia, n (%)	Wertykalnie	39 (70,9)
	Transfuzja krwi	6 (10,9)
	Inna	10 (18,2)
Estymowany czas trwania zakażenia (SD) [m-ce]		105,00 (56,00)
Genotyp HCV, n (%)	1	45 (81,8)
	2	4 (7,3)
	3	6 (10,9)
Średni poziom ALT w surowicy (SD) [IU/l]		49,00 (59,00)
Poziom ALT powyżej wartości normalnej, n (%)		32 (58,2)
Średni poziom AspAT w surowicy (SD) [IU/l]		45,00 (40,00)
Poziom AspAT powyżej wartości normalnej, n (%)		28 (50,9)
Średnia wiremia HCV RNA, (SD) [log ₁₀ IU/ml]		6,20 (0,80)
Wiremia HCV RNA ≥600 000 IU/ml, n (%)		32 (69,6)*
Stopień aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności histologicznej (HAI, ang. <i>Histology Activity Index</i>), n (%)	Minimalna (1-3)	23 (41,8)
	Łagodna (4-6)	10 (18,2)
	Umiarkowana (7-9)	19 (34,5)
	Ciężka (10-12)	2 (3,6)
	Brak danych	1 (1,8)
Stłuszczenie wątroby, n (%)	Brak	29 (52,7)
	Łagodne (≤ 5% tkanki)	21 (38,2)
	Umiarkowanie łagodne (6-33% tkanki)	4 (7,3)
	Brak danych	1 (1,8)
Zwłóknienie wg skali Ishaka, n (%)	Brak	7 (12,7)
	Zwłóknienie wrotne (1-2)	43 (78,2)
	Zwłóknienie pomostowe (3-4)	4 (7,3)
	Marskość (5-6)	0 (0,0)
	Brak danych	1 (1,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: pegylowany interferon alfa-2a w dawce 180 µg/1,73 m² pc (max.180 µg)raz w tygodniu, w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc (max. 1200 mg (chorzy ≥75kg) lub 1000 mg (chorzy <75kg)) na dobę po w postaci 100 mg tabletek przez 24 lub 48 tygodni.</p> <p>Zmiana dawkowania leku w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ redukcja dawki PEG IFN alfa-2a w odpowiedzi na obniżony poziom bezwzględnej liczby neutrofilii, płytek krwi lub wzrost poziomu ALT w surowicy (redukcja o 1 stopień – do 135 µg/1,73 m² pc, redukcja o 2 stopnie – do 90 µg/1,73 m² pc, redukcja o 3 stopnie – 45 µg/1,73 m² pc); ⊕ redukcja dawki rybawiryny w odpowiedzi na wystąpienie niedokrwistości lub hiperbilirubinemii pośredniej (redukcja dawki o połowę – 7,5 mg/kg mc po). <p>Wskazaniem do przerywania terapii był dodatni wynik na obecność wirerii HCV RNA po 24 tygodniach leczenia oraz nieustąpienie zdarzeń niepożądanych pomimo redukcji dawki stosowanego leku.</p>		

<i>PEDS-C (Schwarz 2011 [88], Rodrigue 2011 [85], Murray 2007 [83][^], dane NIH [84]^{^^})</i>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ RVR; ⊗ ETR; ⊗ VR; ⊗ EVR; ⊗ SVR; ⊗ nawrót wiremii; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki badań laboratoryjnych; ⊗ wyniki dla chorych z grupy kontrolnej. 	

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*), anty-LKM – wątrobowo-nerkowe przeciwciała przeciwmikrosomalne (ang. *liver/kidney microsomal antibody*), SMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang. *anti-smooth muscle antibody*)

[^]publikacja *Murray 2007* stanowi protokół do badania PEDS-C i została włączono do analizy w celu uzupełnienia informacji dotyczących metodologii badania

^{^^}dane NIH zostały włączone do analizy w celu uzupełnienia informacji dotyczących kryteriów włączenia i wykluczenia z badania

*w publikacji *Schwarz 2011* podano liczbę chorych w przeliczeniu na 46 chorych

Źródło: opracowanie własne

Służewski 2012 [89]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: chorzy włączani do badania z 5 ośrodków w Polsce; Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania); Opis utraty chorych z badania: utracono 2 (4,5%) z 44 chorych, z powodu przerwania terapii po 12 tygodniach trwania badania; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego; Liczba ośrodków: 5 (Polska); Okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 3 HCV – 24 lub 48 tygodnie; Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 HCV – 72 tygodnie; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 3 HCV – 48 lub 72 tygodnie; Analiza statystyczna: nie podano poziomu istotności statystycznej wyników dla porównania wyników laboratoryjnych przed i po leczeniu (prawdopodobnie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$).</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 4-18 lat; ⊗ przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, rozpoznane na podstawie wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego, oceny aktywności ALT, wykrycia obecności przeciwciał anti-HCV utrzymującej się od co najmniej 6 miesięcy, oceny wirerii HCV RNA oraz na podstawie badania morfologicznego biopatów wątroby uzyskanych drogą biopsji cienkoigłowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusem, wirusem Epsteina-Barr lub opryszczki zwykłej; ⊗ choroba Wilsona; ⊗ niedobory alfa₁-trypsyny. 		
Dane demograficzne		
Parametr	PEG IFN alfa-2a + RIB	
Liczba chorych	44	
Średni wiek, (zakres) [lata]	14 (4; 18)	
Wiek, n (%)	4-9 lat	3 (6,8)
	10-14 lat	22 (50,0)
	15-18 lat	19 (43,2)
Liczba chłopców, n (%)	24 (54,5)	
Średnia masa ciała [kg]	54	
Średni wzrost [cm]	158	
Genotyp HCV, n (%)	1	39 (88,6)
	3c	4 (9,1)
	4c/4d	1 (2,3)
Stadium zaawansowania	0-1	30 (71,4)

Służewski 2012 [89]			
choroby, n (%)*	1/2-2	12 (28,6)	
Obecność przeciwciał anti-HCV, n (%)	Wynik dodatni	43 (97,7)	
	Brak danych	1 (2,3)	
Średnia aktywność ALT, (SD) [IU/l]		45,8 (21,4)	
Średnia wiremia HCV RNA, (zakres) [IU/ml]	Ogółem		$3,2 \times 10^6$ ($6,8 \times 10^6$)
	Płeć	Chłopcy	$3,9 \times 10^6$ ($7,4 \times 10^6$)
		Dziewczynki	$2,6 \times 10^6$ ($6,4 \times 10^6$)
	Wiek	4-9 lat	$0,1 \times 10^6$ ($0,2 \times 10^6$)
		10-14 lat	$2,5 \times 10^6$ ($4,2 \times 10^6$)
		15-18 lat	$4,6 \times 10^6$ ($9,2 \times 10^6$)
	Stadium zaawansowania choroby	0-1	$3,7 \times 10^6$ ($7,7 \times 10^6$)
		1/2-2	$2,9 \times 10^6$ ($5,6 \times 10^6$)
	Genotyp HCV	3a	$1,1 \times 10^6$ ($1,5 \times 10^6$)
Inny niż 3a		$3,4 \times 10^6$ ($7,1 \times 10^6$)	
Wiremia HCV RNA, n (%)	$\leq 0,8 \times 10^6$ IU/ml	27 (61,4)	
	$> 0,8 \times 10^6$ IU/ml	17 (38,6)	
Stopień zwłóknienia tkanki wątrobowej, n (%)*	< 1	9 (21,4)	
	1	20 (47,6)	
	1-2	1 (2,4)	
	2	10 (23,8)	
	Brak danych	2 (4,8)	
Interwencja			
<p>Interwencja badana: pegylowany interferon alfa-2a w dawce $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ pc (średnia dawka w momencie rozpoczęcia badania – $152 \pm 31 \mu\text{g}$) raz w tygodniu podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną w dawce $15 \text{ mg}/\text{kg}$ mc po (średnia dawka w momencie rozpoczęcia badania – $809 \pm 279 \text{ mg}$) na dobę.</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1 – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 3 – 24 lub 48 tygodni. 			
Punkty końcowe			
<p><u>Punkty końcowe uwzględniane w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ EVR; ⊗ ETR; ⊗ SVR; ⊗ profil bezpieczeństwa (w tym wyniki badań laboratoryjnych). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki badań diagnostycznych. 			

*dane dotyczące stadium zaawansowania choroby oraz stopnia zwłóknienia tkanki wątrobowej zostały podane w publikacji w przeliczeniu na 42 chorych

Źródło: opracowanie własne

Sokal 2010 [90]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy włączani do badania od września 2003 roku do grudnia 2005 roku (oceniając interwencję poddano analizie w podziale na grupę chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 (grupa A) względem chorych zakażonych genotypem 1, 4, 5 lub 6 (grupa B))*;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 10 (15,4%) z 65 chorych, w tym 8 (12,3%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach, 2 (3,1%) chorych z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: grant (Roche Company);</p> <p>Liczba ośrodków: 6 ośrodków (Belgia, Wielka Brytania, Szwecja, Brazylia, Łotwa);</p> <p>Okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6 HCV – 48 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 24 tygodnie; <p>Okres obserwacji: okres leczenia+24 tygodnie <i>follow-up</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6 HCV – 72 tygodnie; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 48 tygodni; <p>Analiza statystyczna*: poziom istotności statystycznej dla analizowanych w badaniu podgrup: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,0001$.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 6-17 lat; ⊗ brak wcześniejszego leczenia; ⊗ przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, rozpoznane na podstawie wykrycia obecności przeciwciał anti-HCV oraz obecności wirerii HCV RNA; ⊗ stosowanie skutecznej antykoncepcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciąża; ⊗ niedokrwistość; ⊗ niewyrównane choroby wątroby; ⊗ zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub HIV; ⊗ epilepsja; ⊗ depresja lub inne niekontrolowane zaburzenia psychiczne; ⊗ niewydolność nerek; ⊗ retinopatia; ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; ⊗ inne znaczące choroby towarzyszące. 		
Dane demograficzne		
Parametr	PEG IFN alfa-2a + RIB	
	Grupa A	Grupa B
Liczba chorych	18 (27,7)	47 (72,3)
Średni wiek, (SD) [lata]	11,3 (3,6)	12,6 (3,6)
Liczba chłopców, n (%)	30 (46,2)	
Średnia masa ciała [kg]	40,9 (3,8)	43,8 (16,7)
Średni wzrost [cm]	147,1 (19,8)	151,3 (20,9)
Rasa, n (%)	Biała 57 (87,7)	

Sokal 2010 [90]			
	Czarna	2 (3,1)	
	Azjatycka	1 (1,5)	
	Inna	5 (7,7)	
Droga zakażenia, n (%)	Wertykalnie	30 (46,2)	
	Transfuzja krwi	15 (23,1)	
	Procedury medyczne	6 (9,2)	
	Nieznana	14 (21,5)	
Genotyp HCV, n (%)	1	45 (69,2)	
	2	2 (3,1)	
	3	16 (24,6)	
	4	1 (1,5)	
	5	1 (1,5)	
Średnia aktywność ALT, (SD) [IU/l]		1,2 (0,9) 1,5 (1,3)	
Poziom ALT w surowicy, n (%)	W normie	30 (46,2)	
	>1-1,5-krotność wartości prawidłowych	16 (24,6)	
	>1,5-3-krotność wartości prawidłowych	15 (23,1)	
	>3-7-krotność wartości prawidłowych	4 (6,2)	
	>7-krotność wartości prawidłowych	0 (0,0)	
Wiremia HCV RNA, n (%)	$\leq 0,5 \times 10^6$ IU/ml	23 (35,4)	
	$>0,5 \times 10^6$ IU/ml	42 (64,6)	
Zmiany histologiczne tkanki wątrobowej, n (%)	Brak włóknień tkanki		34 (52,3)
	Włóknienia tkanki	Ogółem	30 (46,2)
		F1	21 (32,3)
		F2	9 (13,8)
	Brak danych ^		1 (1,5)
Interwencja			
<p>Interwencja badana: pegylowany interferon alfa-2a w dawce 100 µg/m² pc (max. 180 µg) raz w tygodniu podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc po (max. 1200 mg) na dobę.</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 HCV – 24 tygodni; ⊗ chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6HCV – 48 tygodni. <p><u>Zmiana dawkowania leku w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (po ustąpieniu zdarzeń zalecano powrót do dawki początkowej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ redukcja dawki PEG IFN alfa-2a w zależności od nasilenia zdarzeń niepożądanych (redukcja o 1 stopień – do 75 µg/m² pc, redukcja o 2 stopnie – do 50 µg/m² pc, redukcja o 3 stopnie – 25 µg/m² pc); ⊗ redukcja dawki rybawiryny w zależności od poziomu hemoglobiny (poziom hemoglobiny <10 g/dl – redukcja dawki o połowę, poziom hemoglobiny <8,5 g/dl – przerwanie podawania rybawiryny). <p>Wskazaniem do przerwania terapii był dodatni wynik na obecność wiremii HCV RNA po 24 tygodniach leczenia.</p>			
Punkty końcowe			
<u>Punkty końcowe uwzględniane w analizie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ EVR; 			

Sokal 2010 [90]

- ⊕ ETR;
- ⊕ SVR;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

*porównanie podgrup ze względu na genotyp wirusa nie stanowił celu niniejszej analizy
^u jednego chorego niemożliwe było przeprowadzenie biopsji wątroby z powodu hemofilii
Źródło: opracowanie własne

11.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 35.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abdel-Aziz 2011</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano inny rodzaj PEG IFN alfa-2a (wytwarzany z wykorzystaniem drożdży z rodzaju <i>Hansenula</i> , o masie cząsteczkowej 20kD).
<i>Abdel-Hady 2014</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b łącznie.
<i>Aziz 2012</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji o rodzaju podawanego PEG IFN alfa.
<i>Bortolotti 2011</i> [94]	Niewłaściwa interwencja	Wszyscy chorzy otrzymywali peginterferon alfa-2b.
<i>Domagalski 2013</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b łącznie.
<i>El Naghi 2014</i> [96]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano inny rodzaj PEG IFN alfa-2a (wytwarzany z wykorzystaniem drożdży z rodzaju <i>Hansenula</i> , o masie cząsteczkowej 20kD).
<i>Goodman 2008</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawiera jedynie informacje dotyczące chorych, brak wyników.
<i>Jabbari 2011</i> [98]	Niewłaściwa populacja	Średnia wieku chorych 40 (od 20 do 75) lat.
<i>Jonas 2012</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z rybawiryną oraz w monoterapii przedstawiono łącznie.
<i>Kaita 2006</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w wieku 47 (od 11 do 90) lat, wyniki bez podziału na grupy wiekowe.
<i>Komatsu 2013</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wzięło udział 9 chorych.
<i>Kowala-Piaskowska 2007a</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	Wszyscy chorzy otrzymywali peginterferon alfa-2b.
<i>Kowala-Piaskowska 2007b</i> [103]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b łącznie.
<i>Kowala-Piaskowska 2007c</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b łącznie.
<i>Kowala-Piaskowska 2008</i> [105]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o linii leczenia.
<i>Kowala-Piaskowska 2012</i> [106]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawione dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b łącznie.
<i>Molleston 2013</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była analiza poziomu przeciwciał oraz enzymów wątrobowych.
<i>Narkewicz 2010</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Szczegółowy opis zdarzeń niepożądanych, które zostały przedstawione w publikacji Schwarz 2011.
<i>Rodrigue 2009</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla PEG IFN alfa-2a podawanego w skojarzeniu z rybawiryną oraz w monoterapii przedstawiono łącznie.
<i>Schwarz 2006</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Wszyscy chorzy otrzymywali PEG IFN alfa-2a w monoterapii.
<i>Shaker 2013</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	Wszyscy chorzy otrzymywali peginterferon alfa-2b.

Źródło: opracowanie własne

11.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 36.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 37.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 38.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 39.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

- 2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - nie
- 3) Poprawność obserwacji kohort
- pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
 - małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
 - < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
 - nie określono

Tabela 40.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 41.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12. Spis tabel

Tabela 1. Ocena zmian histologicznych według wskaźnika aktywności histologicznej (skali Knodella)	26
Tabela 2. Ocena zmian histologicznych według skali Ishaka	27
Tabela 3. Ocena zmian histologicznych według skali Scheuera	27
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dzieci i młodzieży	30
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C	34
Tabela 6. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	39
Tabela 7. Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat	44
Tabela 8. Szczegóły dotyczące finansowania PEG IFN alfa-2a, PEG IFN alfa-2b oraz RIB ze środków publicznych w Polsce	49
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	62
Tabela 10. Metodyka badań włączonych do analizy	66
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Rosen 2013</i> , <i>PEDS-C</i> , <i>Służewski 2012</i> oraz <i>Sokal 2010</i>	71
Tabela 12. Trwała odpowiedź wirusologiczna na podstawie badania <i>Rosen 2013</i>	76

Tabela 13. Odpowiedź wirusologiczna w trakcie oraz bezpośrednio po zakończeniu leczenia na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>), <i>Służewski 2012</i> oraz badania <i>Sokal 2010</i>	78
Tabela 14. Trwała odpowiedź wirusologiczna ogółem oraz w podziale na podgrupy na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>), <i>Służewski 2012</i> oraz badania <i>Sokal 2010</i>	81
Tabela 15. Nawrót wirerii po zaprzestaniu leczenia na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>).....	84
Tabela 16. Jakość życia w populacji ITT na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Rodrigue 2011</i>).....	85
Tabela 17. Poprawa, pogorszenie oraz brak zmian jakości życia w populacji ITT ocenianej na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Rodrigue 2011</i>).....	86
Tabela 18. Jakość życia w populacji chorych dzieci, u których stwierdzono odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach, na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Rodrigue 2011</i>).....	86
Tabela 19. Poprawa, pogorszenie oraz brak zmian jakości życia w populacji chorych dzieci, u których stwierdzono odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach, na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Rodrigue 2011</i>).....	87
Tabela 20. Podsumowanie skuteczności dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB względem PEG IFN alfa-2b + RIB na podstawie badania <i>Rosen 2013</i>	90
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Rosen 2013</i>	93
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>) [^] oraz badania <i>Sokal 2010</i>	95
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PEDS-C</i> (publikacja <i>Schwarz 2011</i>), <i>Służewski 2012</i> , <i>Sokal 2010</i>	98

Tabela 24. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB względem PEG IFN alfa-2b + RIB.....	104
Tabela 25 Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia produktem leczniczym Pegasys® i rybawiryną dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV w badaniu NV17424	112
Tabela 26 Program lekowy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) u dzieci i młodzieży od 3. do 18. roku życia	121
Tabela 27 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w populacji docelowej.....	126
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	127
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap.....	129
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	130
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap.....	131
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	132
Tabela 33. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	134
Tabela 34. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	150
Tabela 35. Kryteria Cook.....	151
Tabela 36. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	151
Tabela 37. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	151

Tabela 38. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	152
Tabela 39. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	153
Tabela 40. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	154

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	54
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	60

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 2. Brunt E.M, *Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond*, *Hepatology* 2000, 31 (1): 241–246
 3. Centers for Disease Control and Prevention. *Hepatitis C information for the Public*. 2014. <http://www.cdc.gov/hepatitis/c/cfaq.htm#cFAQ22> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 4. Centers for Disease Control and Prevention. *Hepatitis C*. Publication No. 21-1075. 2010. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet-BW.pdf> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copegus®, http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIntron®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribawirin Aurobindo®, http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Paroxetine20.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribawirin Mylan®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
-

-
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin Teva®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/001018/WC500056547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf) (data dostępu 22.01.2015 r.)
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vilarib®, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_Vilarib-SPC-PL.pdf (data dostępu 03.11.2014 r.)
 13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 14. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
 15. Division of AIDS (DAIDS). *Table for grading severity of pediatric (> 3 months of age) adverse experiences*. 1994. [http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table for Grading Severity of Pediatric AEs Over3MonthsAge v03.pdf](http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table%20for%20Grading%20Severity%20of%20Pediatric%20AEs%20Over%203%20Months%20Age%20v03.pdf) (data dostępu 22.01.2015 r.)
 16. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. 2013 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 17. Franciscus A. *Liver Biopsy: Grading&Staging*. HCV Advocate, 2013, http://hcvadvocate.org/hepatitis/Basics/Grade_Stage.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 18. Główny inspektorat sanitarny. *Stan sanitarny kraju w 2013 roku*, Warszawa 2013 <http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/BI/Stan%20sanitarny%20kraju%202013.pdf> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 19. Główny Urząd Statystyczny. *Ludność. Stan i struktura demograficzno-społeczna. Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2011*. Warszawa 2013. <http://www.stat.gov.pl/> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 20. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
-

-
21. Halota W. *Co warto wiedzieć o wirusie HCV i jego rozpowszechnieniu w Polsce.* Konferencja „WZW C 2014 z okazji Światowego Dnia Świadomości o Zapaleniach Wątroby”, Warszawa 30.09.2014 r.
http://www.infozdrowie.org/attachments/wzw30092014/pdf/1_halota.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 22. Hepatitis Central, *Hepatitis C*, http://www.hepatitiscentral.com/hepatitis-c/hepatitis-c-genotypes.html?ssrc=left_sidebar (data dostępu 22.01.2015 r.)
 23. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 22.01.2015 r.)
 24. Instytut Ochrony Zdrowia. *Raport rekomendacje 2013-2014.* 2012
<http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 25. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
 26. Khaderi S., Shepherd R., Goss J.A., Leung D.H. *Hepatitis C in the pediatric population: Transmission, natural history, treatment and liver transplantation.* World J Gastroenterol 2014, 20 (32): 11281-11286
 27. Kozłowska J., Jabłońska J., Cianciara J. *Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV*, Zakażenia (Zakażenia Wirusowe) 2005, 5
 28. Longo D.L., Fauci A.S. *Harrison. Gastroenterologia i hepatologia.* Lublin 2012: 464-466
 29. Madaliński K. *Aktualny algorytm diagnostyki HCV.* Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie, hcv.pzh.gov.pl (data dostępu 22.01.2015 r.)
 30. Madaliński K., Flisiak R., Halota W. i in. *Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013.* Journal of Laboratory Diagnostics 2013, 49 (1): 65-70
 31. Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P.J., *Acute hepatitis C.* Lancet, 372 (9635): 321–32
-

-
32. Nakano T., Lau G.M., Sugiyama M., Mizokami M. *An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region*, Liver Int., 2011, 32 (2): 339-345
 33. National Institutes of Health. *Postępowanie w zapaleniu wątroby typu C. Stanowisko National Institutes of Health*. 2000. <http://www.mp.pl/artykuly/1148> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.
 35. Panasiuk A., Flisiak R., Mozer-Lisewska I. i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 11-16
 36. Państwowa Inspekcja Sanitarna Ministerstwa Spraw Wewnętrznych. *Zapobieganie zakażeniom WZW typ C*. 2007, <http://www.pis.msw.gov.pl/is/materialy-szkoleniowe/epidemiologia/1050,ZAPOBIEGANIE-ZAKAZENIOM-WZW-typ-C.html> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 37. Państwowy Zakład Higieny, *Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego*. 2014, http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 38. Parda N., Henszel Ł., Stępień M. *Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2012 roku*. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 369 - 372
 39. Pawłowska M., Juszczak J.. *HCV i przewlekłe zapalenie wątroby typu C*, *Medycyna Praktyczna* <http://gastrologia.mp.pl/choroby/watroba/show.html?id=51191> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 40. Pawłowska M., Halota W. *Aspekty immunologiczne zakażeń HCV*. *Postępy Nauk Medycznych* 2000, 1: 13-17
 41. Pearlman B.L, Traub N. *Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More*. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (7): 889–900
-

-
42. Pondé R.A. *Hidden hazards of HCV transmission*. Medical microbiology and immunology. 2011, 200 (1): 7-11
 43. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.html> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 44. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 45. Raport Rekomendacje 2013-2014, „*Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce*” Warszawa 2012
 46. RECIST, Perceptive Informatics, Version *Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 47. Robinson J.L., Doucette K. *The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood*. Liver Int. 2012, 32 (2): 258-70
 48. Rosen, HR. *Clinical practice. Chronic hepatitis C infection*. The New England Journal of Medicine 2011, 364 (25): 2429–38
 49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 50. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 1035-1038
 51. Theise N.D. *Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach*. Modern Pathology 2007, 20: S3–S14
 52. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
-

-
53. Walewska-Zielecka B. *Współczesne zasady klasyfikacji przewlekłych zapaleń wątroby i elementy diagnostyki etiopatogenetycznej w badaniach morfologicznych*. Postępy Nauk Medycznych 2000, 1: 18-26
54. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
55. WHO, *Global Alert and Response Hepatitis C*, 2014 <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV> (data dostępu 22.01.2015 r.)
56. WHO, *Hepatitis C*, 2014 <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index3.html#pathogenesis> (data dostępu 22.01.2015 r.)
57. WHO, *Media centre. Hepatitis C*, 2014 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (data dostępu 22.01.2015 r.)
58. Wilkins T., Malcolm J.K., Raina D., Schade R.R. *Hepatitis C: Diagnosis and Treatment*. American Family Physician. 2010, 81 (11): 1351-1357

Wytyczne i rekomendacje

59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus® (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)*. www.aotm.gov.pl (data dostępu 22.01.2015 r.)
60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C*. www.aotm.gov.pl (data dostępu 22.01.2015 r.)
61. Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania*
-

świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C” jako świadczenia gwarantowanego.
www.aotm.gov.pl (data dostępu 22.01.2015 r.)

62. Association for the Study of Liver Diseases; *An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2011; 54 (4): 1433–1444.
 63. American Association for the Study of Liver Diseases; *Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update*. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74
 64. Asian Pacific Association for the Study of the Liver; *APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection*. 2012; <http://apasl.info/apasl/wp-content/uploads/2014/02/Guidelines-for-HCV-Management-2012.pdf> (data dostępu: 22.01.2015 r.)
 65. Halota W., Flisiak R., Baroń-Kaczmarek A. i in., *Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014*, <http://www.choroby-zakazne.pl/uploads/HCV%20PGE%202014%20-%20FINAL.pdf> (data dostępu 22.01.2015 r.)
 66. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Pegasys[®] 180, 135, 90 µg*, 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13207_PEGASYS_PIS_INS_EI_Avis2_CT13206&13207.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 67. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Rebetol[®]-200 mg* 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/rebetol_05092012_avis_ct6939_et_12452.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 68. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Viraferonpeg[®]-100, 120, 150, 50, 80 µg poudre et solvant pour solution injectable en stylo préréplie; 50 µg et solvant pour solution injectable*. 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/viraferonpeg_05092012_avis_ct12335.pdf (data dostępu 22.01.2015 r.)
 69. National Institute for Health and Care Excellence, *Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C In children and young people*. NICE technology appraisal guidance (no. 300) 2013, <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA300> (data dostępu 22.01.2015 r.)
-

-
70. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents*, JPGN 2012, 54 (6): 838-855
71. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document. *Ribavirin, capsules, 200 mg, (84 or 112 capsules) with peginterferon alfa-2b, single use injection pens, 50, 80, 100 or 120 micrograms, Pegatron®* - July 2011. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/Ribavirin_peginterferon_PEGATRON_Schering_Plough_MSD_PSD_6-6_2011-07_FINAL.pdf (data dostępu: 22.01.2015 r.)
72. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of hepatitis C. A national clinical guideline*. SIGN; 2013; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf> (data dostępu: 22.01.2015 r.)
73. Scottish Medicine Consortium Product Update: *pegylated interferon alpha-2a, 90, 135 and 180microgram pre-filled syringe, 135 and 180microgram pre-filled pen (Pegasys®)* (No: 871/13); 2013
74. Scottish Medicine Consortium Product Update: *pegylated interferon alfa-2b 50, 80, 100, 120 or 150 micrograms powder for solution for injection in pre-filled pen (ViraferonPeg®)* SMC No. (794/12). 2012
75. Służewski W., Cianciara J., *Stanowisko Sekcji Pediatricznej PTEiLChZ w sprawie leczenia hepatitis B i C u dzieci, Zalecenia Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Epidemiologów I Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące standardów leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B i C u dzieci – Zakopane 3.04.2004*, Medical Science Monitor, 2004, 10(4) http://www.prometeusze.pl/stand_dzieci.php (data dostępu 22.01.2015 r.)
76. World Gastroenterology Organisation; *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C*. 2013, http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf (data dostępu: 22.01.2015 r.)
-

77. World Health Organization, *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*; 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf (data dostępu: 22.01.2015 r.)

Badania włączone do analizy:

78. Druyts E., Thorlund K., Wu P., *Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*, CID 2013, 56 (7): 961-967

79. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *List of signals discussed at PRAC since September 2012*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp (data dostępu: 26.06.2015 r.)

80. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2015*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/04/WC500186245.pdf (data dostępu: 26.06.2015 r.)

81. FDA, *Prescribing information. PEGASYS® (peginterferon alfa-2a). Injection for Subcutaneous Use*. 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103964s5264lbl.pdf (data dostępu: 26.06.2015 r.)

82. Hartwell D, Cooper K, Frampton GK i in., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis c in children and young people: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2014; 18 (65): i-xxii, 1-202

83. Murray KF, Rodrigue JR, González-Peralta R i in., *Design of the PEDS-C trial: pegylated interferon +/- ribavirin for children with chronic hepatitis c viral infection*, Clinical trials (London, England) 2007, 4 (6): 661-73

84. NCT00100659. *PEDS-C: Pegylated Interferon +/- Ribavirin for Children With Hepatitis C*, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00100659?term=PEDS-C&rank=1> (data dostępu 23.01.2015 r.)

-
85. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, i in., *Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children*, Hepatology 2011, 53(5):1468-75
86. Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, i in., *Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C*, World J Gastroenterol. 2013,19(7):1098-103
87. Rosenthal P., Mohan P., Barton B i in. *Incidence of neutropenia and impact on sustained virological response (SVR) in children and adolescents with chronic hepatitis C treated with peginterferon with or without ribavirin: the PEDS-C experience*. Hepatology 2008, 48 (4, suppl): 1031A-1032A
88. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF i in., *The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C.*, Gastroenterology 2011;140(2):450-458.e1
89. Słuzewski W, Kowala-Piaskowska A, Wysocki J, i in., *Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon α 2a and ribavirin--a multi-center study*, Acta Pol Pharm. 2012; 69(2):319-26
90. Sokal EM, Bourgois A, St ephenne X, *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents*, J Hepatol. 2010 Jun;52(6):827-31

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

91. Abdel-Aziz DH, Sabry NA, El-Sayed MH, El-Gazayerly ON., *Efficacy and safety of pegylated interferon in children and adolescents infected with chronic hepatitis C: a preliminary study*, J Pharm Pract. 2011, 24(2):203-10
92. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, i in., *Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience*, Arch Dis Child. 2014, 99(6):505-10
93. Aziz S, Rajper J, Noorulain W, *Treatment outcome of HCV infected paediatric patients and young adults at Karachi, Pakistan*, J Ayub Med Coll Abbottabad. 2012, 24(3-4):56-8
94. Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, i in., *Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades*, Dig Liver Dis. 2011, 43(4):325-9
-

-
95. Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, i in., *Impact of IL-28B polymorphisms on pegylated interferon plus ribavirin treatment response in children and adolescents infected with HCV genotypes 1 and 4*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013, 32(6):745-54
 96. El Naghi S, Abdel-Ghaffar TY, El-Karakasy H, i in., *Safety and efficacy of Hansenula-derived PEGylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C Egyptian children*, World J Gastroenterol. 2014, 20(16):4681-91
 97. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, i in., *Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial*, Hepatology 2008, 47(3):836-43
 98. Jabbari H, Zamani F, Hatami K, i in., *Pegaferon in hepatitis C: RESULTS of a Multicenter Study*, Middle East J Dig Dis. 2011, 3(2):110-4
 99. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, i in., *Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: RESULTS from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial*, Hepatology 2012, 56(2):523-31
 100. Kaita K, Wong S, Renner E, Minuk GY, *Treatment outcomes in a centralized specialty clinic for hepatitis C virus are comparable with those from clinical trials*, Can J Gastroenterol. 2006, 20(2):87-90
 101. Komatsu H, Inui A, Tsunoda T, i in., *Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection*, Hepatol Res. 2013, 43(4):327-38
 102. Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I, Sluzewski W., *Changes in endogenous interferon omega and other laboratory parameters in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin*, Padiatria Polska 2007, 82 (8) (pp 613-618)
 103. Kowala-Piaskowska A, Sluzewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I., *Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin*, Infection. 2007, 35(3):175-9
 104. Kowala-Piaskowska A, Sluzewski W, Figlerowicz M, i in. *The presence of HCV RNA in peripheral blood mononuclear cells in relation to achieving sustained viral response in*
-

-
- children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin*, *Pediatrics Polska* 2007, 82 (7) (pp 513-517)
105. Kowala-Piaskowska A, Jackowiak P, Alejska M, i in., *Analysis of variability of viral protein NS5A in children with chronic hepatitis C - Search for relation between viral genetic polymorphism and response to treatment. Preliminary results*, *Pediatrics Polska* 2008, 83 (5) (pp 455-463)
106. Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Januszkiewicz-Lewandowska D, i in., *RNA-HCV viral load in serum, peripheral blood mononuclear cells and liver in children with chronic hepatitis C*, *Acta Pol Pharm.* 2012, 69(5):859-63
107. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, i in., *Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C*, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013, 56(3):304-10
108. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, i in., *Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis c treated with pegylated interferon*, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010, 51 (2): 183-6
109. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, i in., *Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes*, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 48(3):341-7
110. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, i in., *Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C*, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006, 43(4):499-505
111. Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M., *Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children*, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013, 57(2):155-60
-