

Rapport *technologique*

numéro 47

mai 2004

**Évaluation des
résultats cliniques
des traitements par
l'interféron de
l'hépatite
chronique C**

Adresser toute demande de publications à :

OCCETS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : (613) 226-2553
Télec. : (613) 226-5392
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du site
Web de l'OCCETS à :
<http://www.ccohta.ca>

Citer comme suit : Husereau D, Bassett K, Koretz R. *Évaluation des résultats cliniques des traitements par l'interféron de l'hépatite chronique C*. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2004. Rapport technologique n° 47.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéraux, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Dépôt légal – 2004
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-894978-60-9 (version imprimée)
ISBN : 1-894978-61-7 (version électronique)

POSTE-PUBLICATIONS CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

**Évaluation des résultats cliniques des traitements par
l'interféron de l'hépatite chronique C**

Donald Husereau, B.pharm., M.Sc.¹

Ken Bassett, M.D, Ph.D.²

Ronald Koretz, M.D.³

mai 2004

¹ Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), Ottawa (Ontario)

² Centre for Health Services and Policy Research, Vancouver (Colombie-Britannique)

³ Olive View UCLA Medical Centre, Sylmar (Californie)

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Marc Deschênes, M.D., FRCPC
Directeur de la Division d'hépatologie
Centre médical de l'Université McGill
Montréal (Québec)

Marina Klein, M.D., M.Sc., FRCPC
Professeure adjointe de médecine
Centre de santé de l'Université McGill
Division des maladies infectieuses et
Service d'immunodéficience
Montréal (Québec)

Yoon Kong Loke, M.B., B.S.
Clinicien conférencier en pharmacologie
clinique
Université Oxford, Radcliffe Infirmary
Oxford OX2 6HE
Royaume-Uni

Winnie Wong, M.D., FRCPC, M.Sc.
(épidémiologie)
Professeure adjointe
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

Jeffrey Barkun, M.D., CM, FRCSC, FACS,
M.Sc. (épidémiologie)
Chef, Unité de médecine hépatobiliaire et de
transplantation
Directeur de la recherche clinique en
transplantation
Centre de santé de l'Université McGill
Professeur agrégé de chirurgie
Université McGill
Montréal (Québec)

Muhammad Mamdani, Pharm.D., M.A., MPH
Professeur adjoint
Université de Toronto
Scientifique, Institut de recherche
en services de santé
Toronto (Ontario)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non celle des membres de ses conseils ou des examineurs.

Paternité de l'ouvrage

Donald Husereau et Ken Bassett ont élaboré le protocole de recherche. Ronald Koretz a examiné le protocole, formulé des suggestions et approuvé la version finale. Donald Husereau et Ken Bassett ont, chacun de leur côté, extrait les données pertinentes des comptes rendus d'essai clinique. Ronald Koretz, Ken Bassett et Donald Husereau ont tous participé à la rédaction du rapport jusqu'à la version définitive.

Remerciements

Les auteurs expriment leur gratitude à Janet Joyce qui a conçu et exécuté les recherches documentaires électroniques et passé en revue les stratégies de recherche de l'Agence de recherche et de qualité en santé (AHRQ). Ils remercient Becky Skidmore qui a vérifié et structuré la bibliographie et les mentions. Ils sont également redevables à Uwe Siebert de ses observations et à Benji Heran qui a synthétisé les données pertinentes. Enfin, ils remercient Joseph Beyene qui a offert son expertise au moment de l'analyse statistique.

Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.



Évaluation des résultats cliniques des traitements par l'interféron de l'hépatite chronique C

Appellations de la technologie

Thérapies antivirales par l'interféron (IFN) :

- IFN standard combiné avec la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard;
- IFN standard combiné avec la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé associé à la ribavirine.

Maladie/trouble

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC).

Description de la technologie

Les interférons sont des protéines humaines qui inhibent la réplication virale dans les cellules infectées et stimulent les défenses antivirales naturelles du porteur. L'IFN pégylé a subi une modification chimique pour que sa présence dans l'organisme se prolonge. La ribavirine est un analogue de nucléoside synthétique qui bloquerait la reproduction virale.

Le sujet

Les nouvelles lignes directrices canadiennes recommandent l'IFN pégylé alpha associé à la ribavirine orale comme traitement de référence de l'infection chronique par le VHC. Alors que l'effet du traitement sur la morbidité et la mortalité doit être connu pour informer avec précision les patients et procéder à des analyses de l'efficacité pratique et de la rentabilité du traitement, les études antérieures sur ces modalités thérapeutiques n'offrent pas cette information.

Objectifs de l'évaluation

L'étude de l'efficacité pratique des traitements par l'IFN en examinant la mortalité et la morbidité grave pendant le traitement de l'infection chronique par le VHC. Sont également examinés les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, la qualité de vie et les marqueurs virologiques relatifs aux traitements préconisés suivants :

- IFN standard combiné avec la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard;
- IFN standard combiné avec la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé associé à la ribavirine.

Méthode

La présente évaluation est fondée sur une étude méthodique de l'Agence de recherche et de qualité en santé (AHRQ). Les essais cliniques ont été réexaminés sous l'angle de la morbidité et de la mortalité. En outre, d'autres comptes rendus d'essai clinique ont été recensés dans des bases de données bibliographiques, de la documentation des fabricants et dans le site Web de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Les données d'intérêt étaient celles portant sur des incidents mettant la vie en péril pendant les essais et les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables. Au chapitre des paramètres substitutifs, mentionnons la réponse virologique et la qualité de vie. La qualité des essais n'a pas été évaluée.

Conclusions

- Force est de constater qu'il n'y a pas d'information sur la durée ou la qualité de vie sous traitement par l'IFN.
- Il a été impossible d'estimer la morbidité et la mortalité par suite du traitement par la ribavirine combinée à l'IFN standard à partir des données probantes issues des essais cliniques randomisés.
- La bithérapie par l'IFN pégylé et la ribavirine peut accentuer la nécessité de recourir à des soins médicaux immédiats par rapport à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine.
- En comparaison avec l'association d'IFN standard et de ribavirine ou avec la monothérapie par l'IFN standard, c'est la combinaison d'IFN pégylé et de ribavirine qui réduit le plus le risque de virémie persistante et d'élévation des enzymes hépatiques.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible dans le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Husereau D, Bassett K, Koretz R. *Évaluation des résultats cliniques des traitements par l'interféron de l'hépatite chronique C*.

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

L'OCCETS est un organisme de recherche en santé, indépendant et sans but lucratif, financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

RÉSUMÉ

Le sujet

Le nombre de Canadiens atteints de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) varierait de 204 000 à 282 000. Dans ce groupe, de 9 % à 30 % subiront des complications comme le cancer ou la cirrhose. Même si rien ne vient démontrer que la thérapie par l'interféron (IFN) en vue d'influer sur des paramètres substitutifs, comme la virémie ou des marqueurs biochimiques ou histologiques, empêche la survenue des complications, les lignes directrices canadiennes de 2004 recommandent que l'IFN pégylé alpha associé à la ribavirine orale constituent le traitement de référence de l'infection chronique par le VHC. Des études méthodiques évaluent l'effet du traitement sur les paramètres substitutifs sans toutefois analyser de façon appropriée les aspects de la mortalité et de la morbidité grave. Il importe de connaître ces aspects pour informer avec justesse le patient et analyser l'efficacité pratique et la rentabilité du traitement.

Objectifs

La présente étude examine l'efficacité pratique des traitements médicamenteux combinés par l'IFN en se penchant sur la mortalité et la morbidité grave pendant le traitement de l'infection chronique par le VHC (hépatite chronique C). Elle examine également les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, la qualité de vie et les indicateurs virologiques relatifs aux traitements préconisés suivants :

- l'IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard;
- l'IFN standard combiné avec la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé associé à la ribavirine.

Méthode

La présente évaluation, fondée sur une étude méthodique de l'Agence de recherche et de qualité en santé (AHRQ), réexamine les essais cliniques des points de vue de la morbidité et de la mortalité. De plus, elle se penche sur d'autres comptes rendus d'essai clinique recensés dans des bases de données bibliographiques, la documentation des fabricants et le site Web de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Les données recherchées sont celles sur les principaux paramètres d'intérêt que sont les incidents mettant la vie en péril et provoquant une incapacité, l'hospitalisation ou la mort et les arrêts de traitement pour motif d'effets indésirables (EI). Au nombre des paramètres substitutifs étudiés figurent les abandons pour causes d'EI, la qualité de vie et les marqueurs virologiques. Deux examinateurs ont extrait chacun de leur côté les données pertinentes, lesquelles ont été regroupées selon les principes de la méta-analyse à l'aide du logiciel Metaview 4.1. S'agissant d'issues rares comme la mort, nous avons calculé le ratio d'incidence approché (RIA) de Peto, alors que pour les autres paramètres, nous avons déterminé le risque relatif, le risque absolu ou le ratio des taux. Au regard de chacun des paramètres, l'hétérogénéité statistique a été décelée le cas échéant par le test chi carré (X^2). La qualité des essais cliniques n'a pas été évaluée.

Résultats

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard :
L'étude de l'AHRQ englobe 50 comptes rendus portant sur 51 essais cliniques (n=7 474) où les

participants sont répartis au hasard dans au moins un groupe soumis à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine et un autre groupe traité par l'IFN standard seul. Seize essais cliniques sont présentés sous forme de résumé de conférence seulement.

L'ampleur de la disparité des taux de réponse virologique dans les essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) pris en considération est telle que la fiabilité d'une méta-analyse de ce paramètre en est compromise. Cette variabilité disparaît, cependant, quand seuls les essais cliniques comptant des personnes « naïves » (jamais traitées auparavant par l'IFN) sont examinés (en fait, les patients recrutés dans les essais cliniques sur l'IFN pégylé). Dans ce groupe, un cas supplémentaire d'hépatite chronique C est prévenu par cinq patients (IC de 95 % : de 4,1 à 5,0) soumis à la bithérapie. Le risque relatif (RR) d'absence de réponse virologique est réduit de 27 %.

Il a été possible de déterminer les taux de mortalité et d'incidents indésirables graves (IIG) en ce qui a trait à 16 % des ECR (8/51), tous d'une durée de moins de 72 semaines. À l'analyse des données regroupées, aucune différence statistiquement significative de mortalité toutes causes confondues (RIA de Peto : 0,37; IC de 95 % : 0,08 à 1,67) ou d'IIG (RR : 1,02; IC de 95 % : 0,84 à 1,24) n'a été décelée. Aucun des essais cliniques ne mentionne l'effet du traitement sur la qualité de vie des malades.

Dans une proportion de 59 % (30/51), les ECR renferment de l'information sur les abandons pour motif d'EI. L'adjonction de ribavirine à l'IFN standard a pour conséquence une augmentation absolue de 2 % du nombre d'abandons pour cause d'EI. Il s'ensuit qu'un patient de plus interrompt le traitement pour motif d'EI par 50 personnes soumises au traitement combiné comparativement aux malades traités par l'IFN en monothérapie.

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine : Deux ECR multicentriques d'une durée de 72 semaines qui répartissent de façon aléatoire 2 729 personnes souffrant d'hépatite chronique jamais traitées par l'IFN se prêtent à l'examen de cette comparaison; les résultats ayant trait à chacun des paramètres ont été regroupés.

Aucune différence statistiquement significative quant au nombre de décès n'a été constatée (RIA de Peto : 0,30; IC de 95 % : 0,03 à 3,14). En revanche, le taux de morbidité grave (IIG non mortels) est beaucoup plus élevé dans le groupe du traitement combiné par l'IFN pégylé et la ribavirine que dans le groupe soumis à la bithérapie par l'IFN alpha-2b et la ribavirine (ratio des taux : 1,24; IC de 95 % de 1,01 à 1,51).

Nous n'avons pas détecté de hausse ni de baisse des abandons pour cause d'EI (y compris la mort et les anomalies biochimiques) (estimation selon le modèle des effets fixes du RR de 0,97; IC de 95 % : de 0,75 à 1,24). Seul un essai clinique mesure la qualité de vie, sans toutefois qu'il soit possible d'interpréter les résultats.

Le RR de ne pas obtenir de réponse mesurable est réduit de 13 % (RR de 0,87; IC de 95 % : 0,80 à 0,94) dans les deux essais cliniques. En termes absolus, un patient supplémentaire évite l'infection chronique par le VHC par 14 personnes traitées par l'IFN pégylé couplé à la ribavirine comparativement au traitement par l'IFN standard associé à la ribavirine.

Conclusion

- Force est de constater qu'il n'y a pas d'information sur la durée ou la qualité de vie sous traitement par l'IFN.
- Il a été impossible d'estimer la morbidité et la mortalité par suite du traitement par la ribavirine combinée à l'IFN standard à partir des données probantes issues des essais cliniques randomisés.
- La bithérapie par l'IFN pégylé et la ribavirine peut accentuer la nécessité de recourir à des soins médicaux immédiats par rapport à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine.
- En comparaison avec l'association d'IFN standard et de ribavirine ou avec la monothérapie par l'IFN standard, c'est la combinaison d'IFN pégylé et de ribavirine qui réduit le plus le risque de virémie persistante et d'élévation des enzymes hépatiques.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| RÉSUMÉ | iv |
| 1 INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Renseignements généraux..... | 1 |
| 2 OBJECTIF | 4 |
| 2.1 Aperçu technologique..... | 4 |
| 2.1.1 Le sujet..... | 5 |
| 3 EXAMEN CLINIQUE | 6 |
| 3.1 Méthode | 6 |
| 3.1.1 Recherche documentaire..... | 6 |
| 3.1.2 Critères de sélection et méthode | 6 |
| 3.2 Extraction des données | 6 |
| 3.3 Méthode analytique..... | 7 |
| 3.4 Résultats cliniques | 7 |
| 4 RÉSULTATS | 8 |
| 4.1 Quantité et qualité des essais cliniques disponibles..... | 8 |
| 4.2 Analyse des données et synthèse | 10 |
| 4.2.1 Mortalité et morbidité grave | 10 |
| 4.2.2 Mortalité toutes causes confondues (IIG mortels)..... | 10 |
| 4.2.3 Morbidité toutes causes confondues (IIG non mortels)..... | 11 |
| 4.3 Paramètres d'intérêt secondaires..... | 12 |
| 4.3.1 Abandons pour cause d'effets indésirables..... | 12 |
| 4.3.2 Qualité de vie..... | 13 |
| 4.3.3 Indicateurs virologiques..... | 13 |
| 5 DISCUSSION | 15 |
| 6 RETENTISSEMENT SUR LES SERVICES DE SANTÉ | 17 |
| 7 CONCLUSION | 18 |
| 8 RÉFÉRENCES | 19 |
| Annexe 1 : Recherche documentaire dans PubMed pour relever des essais cliniques randomisés sur le traitement médicamenteux de l'hépatite C | 26 |
| Annexe 2 : Recherche documentaire axée sur l'innocuité..... | 28 |
| Annexe 3 : Fiche d'extraction des données en vue de l'estimation directe des paramètres d'intérêt des comptes rendus d'essai | 31 |
| Annexe 4 : Caractéristiques des ECR sélectionnés aux fins de l'étude..... | 32 |
| Annexe 5 : Graphiques Forest de la méta-analyse des paramètres..... | 49 |

1 INTRODUCTION

1.1 Renseignements généraux

Selon les estimations, de 204 000 à 282 000 Canadiens, soit 0,8 % de la population, sont porteurs du virus de l'hépatite C (VHC)¹. Malgré l'absence de données fiables sur l'incidence de l'infection au pays, on estime que le nombre de nouveaux diagnostics varie de 3 000 à 6 000 chaque année². La plupart des cas (80 %) auraient comme source de contamination principale la toxicomanie intraveineuse². Toujours selon les estimations, 15 % des adultes infectés se débarrassent immédiatement du virus, alors que les autres présentent une virémie persistante (infection chronique par le VHC ou hépatite chronique C)³⁻⁷. De nombreuses personnes souffrant de l'infection chronique sont asymptomatiques, et chez certaines, le virus disparaît spontanément⁸. Dans 9 % à 30 % des cas d'hépatite chronique C, l'infection évolue vers des complications graves comme la maladie hépatique (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) en plusieurs dizaines d'années⁵⁻¹⁶.

Seules quelques options thérapeutiques sont offertes aux personnes atteintes d'hépatite chronique C. Certains nouveaux médicaments¹⁷ et composés médicinaux¹⁸ sont encore utilisés à titre expérimental. Les traitements établis vont de la modification du style de vie (perdre du poids, ne pas consommer d'alcool) à l'ordonnance d'antiviraux¹⁹. Jusqu'à tout dernièrement, la thérapie antivirale se limitait à l'interféron (IFN). Elle compte désormais de nouvelles stratégies, notamment la combinaison de ribavirine orale et d'IFN (bithérapie) et la nouvelle molécule d'IFN couplé au polyéthylène glycol, soit l'IFN pégylé.

Vu que les complications graves ne se manifestent pas avant bien des années et que seule une minorité de porteurs en souffriront, tout essai clinique randomisé comparant un traitement à l'abstention thérapeutique devrait recruter un nombre élevé de personnes et s'échelonner sur de nombreuses années. Les hépatologues s'entendent pour dire qu'un tel projet est à peu près impossible. Les études sont plutôt axées sur des paramètres substitutifs ou intermédiaires biochimiques (p. ex., l'alanine transaminase), histologiques (p. ex., la fibrose) ou virologiques (l'ARN du VHC). Par contre, nous ne disposons pas d'information provenant d'essais cliniques contrôlés et prospectifs indiquant que la fluctuation de ces paramètres se répercute sur l'incidence du cancer du foie, de l'insuffisance hépatique ou du décès. Le recours aux paramètres substitutifs s'appuie plutôt sur les constatations d'études par observation ou des hypothèses physiopathologiques²⁰⁻²⁴.

Des études méthodiques et des méta-analyses de données probantes issues d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) évaluent l'effet de la thérapie antivirale sur l'hépatite chronique C. La plupart des études estiment l'effet bénéfique potentiel sur la foi du comportement des paramètres intermédiaires ou substitutifs, sans aller pourtant jusqu'à l'analyse rigoureuse de la mortalité et de la morbidité grave (voir le tableau 1). Cette constatation s'inscrit dans le droit fil des données probantes empiriques indiquant que les études méthodiques sont déficientes s'agissant de faire état dans les règles des incidents indésirables graves (IIG)²⁵. Ne pas tenir compte de la mortalité et de la morbidité grave risque de provoquer des biais inutiles dans l'évaluation comparative des désavantages et des avantages. En outre, les aspects de la mortalité et de la morbidité graves doivent être connus pour être en mesure de procéder à des analyses du rapport coût-efficacité rigoureuses.

Tableau 1 : Études méthodiques et méta-analyses de la bithérapie par la ribavirine combinée à l'IFN pégylé ou standard

| Auteur et année de l'étude méthodique | Bases de données consultées ou stratégie de recherche documentaire, période | Nombre d'essais / nombre de patients (structure et état de publication) | Morbidité grave et mortalité | Effets indésirables et qualité de vie | Paramètres substitutifs |
|--|---|--|-------------------------------------|---|--|
| IFN et ribavirine comparativement à IFN | | | | | |
| Schalm, 1999 ²⁶ | Méta-analyse des données sur chacun des patients | 6/344 (ECR) | | ACEI, RDEI, hémolyse | ARNVMP (ALAT normales et absence d'ARN du VHC) après 6 mois |
| Poynard, 2000 ²⁷ | Méta-analyse des données des patients de 3 ECR | 3/1 744 (ECR) | | | ALAT et absence d'ARN du VHC, fibrose portale |
| Shepherd, 2000 ²⁸ | MEDLINE [®] , pre-MEDLINE, EMBASE, DARE, de 1996 à la fin de 1999; Cochrane Controlled Trials Register de 1993 à 2000; monographies de l'industrie | 19/3 418 (ECR, publié ou inédit) | | ACIIG, EI de certains essais | ARNVMP |
| Cheng, 2001 ²⁹ | MEDLINE [®] , de janvier 1996 à juin 2000 | 7/766 (ECR, publié) | | | RBFT, ARNVFT, RBMP, ARNVMP, réponse histologique |
| Cummings, 2001 ³⁰ | MEDLINE [®] , de janvier 1966 à décembre 1999; SciSearch [®] ; dépouillement manuel de bibliographies et de revues; experts | 12/1 070 (ECR, publié) | Décès liés au traitement | ACEI, RDEI, EI | Réponse virologique, réponse biochimique, réponse histologique |
| Kjaergard, 2001, mise à jour en 2003 ³¹ | MEDLINE [®] , de 1966 à août 2001; EMBASE, de 1985 à août 2001; Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register; dépouillements manuels; communication avec l'industrie | 48/6 585 (ECR, publié ou inédit) | Mortalité et morbidité hépatique | EI, ACEI, cessation du traitement, qualité de vie | ARNVMP, ARNVFT, RBFT, RBMP, réponse histologique |

| Auteur et année de l'étude méthodique | Bases de données consultées ou stratégie de recherche documentaire, période | Nombre d'essais / nombre de patients (structure et état de publication) | Morbidité grave et mortalité | Effets indésirables et qualité de vie | Paramètres substitutifs |
|---|--|--|-------------------------------------|--|--|
| Gebo, 2002 ³² | PubMed, BIOSIS Previews [®] , SciSearch, MANTIS [™] , Allied and Complementary Medicine [™] Database, CAB Health, PsycINFO [®] , résumés sociologiques | 54/7 173 (ECR, comptes rendus complets, études méthodiques) | | ACEI, RDEI | RBFT, RBS, ARNVFT, RVS, réponse histologique |
| IFN pégylé associé à ribavirine comparativement à IFN combiné à ribavirine | | | | | |
| Gebo, 2002 (publié par Chander, 2002) ³³ | PubMed, BIOSIS Previews [®] , SciSearch, MANTIS, Allied and Complementary Medicine [™] Database, CAB Health, PsycINFO, résumés sociologiques | 2/2 651 (ECR, comptes rendus complets) | | ACEI, RDEI | RBFT, RBMP, ARNVFT, ARNVMP, réponse histologique |

RBFT=réponse biochimique (marqueur) à la fin du traitement; EI=effet indésirable; RBS=réponse du marqueur biochimique à un moment précis (p. ex., six mois) après la cessation du traitement; ARNVFT=ARN viral décelable à la fin du traitement; RVS=ARN viral décelable à un moment précis (p. ex., six mois) après la cessation du traitement; ACEI=abandons pour cause d'effet indésirable; RDEI=réduction ou modification de dose par suite d'effets indésirables; ALAT=enzyme alanine transaminase; ECR= essai clinique contrôlé et randomisé; ACIIG=abandons pour cause d'incident indésirable grave.

La présente étude est centrée sur l'efficacité pratique de la bithérapie par l'IFN de l'hépatite chronique C. Elle précise les atouts et les limites des données probantes, publiées ou inédites, et remet en perspective les études systématiques sur l'efficacité du médicament. Il est essentiel de connaître l'effet du traitement sur la mortalité et la morbidité grave pour informer les patients avec justesse et effectuer des analyses de l'efficacité pratique et de la rentabilité du traitement.

2 OBJECTIF

La présente étude se penche sur l'efficacité pratique des traitements médicamenteux combinés par l'IFN en examinant la mortalité et la morbidité grave pendant le traitement de l'hépatite chronique C. Elle tient compte également des abandons pour cause d'effets indésirables, de la qualité de vie et des marqueurs virologiques relatifs aux traitements préconisés suivants :

- l'IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard;
- l'IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé associé à la ribavirine.

Nous étudions avant tout les résultats cliniques obtenus par les médicaments à la posologie recommandée chez des personnes « naïves » (jamais traitées auparavant par ces médicaments) et nous nous attardons également à l'effet d'autres doses et dans d'autres groupes de la population. Nous mettons en évidence le nombre de personnes dont la qualité de vie et les paramètres virologiques s'améliorent dans la mesure déterminée par les chercheurs.

2.1 Aperçu technologique

L'IFN alpha provient des leucocytes ou des lymphoblastes par la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant. L'IFN alpha-2a (Roferon^{MC}-A) et l'IFN alpha-2b (Intron A^{MC}), protéines composées de 165 acides aminés, se distinguent l'un de l'autre par un acide aminé. De son côté, l'IFN alfacon-1 (Infergen[®]), IFN recombinant de type 1, diffère de l'IFN alpha-2 naturel par 20 acides aminés des 166 de la chaîne et se rapproche de l'IFN bêta en ce que leurs effets biologiques sont semblables. L'IFN alpha-2a (Pegasys^{MC}) et l'IFN alpha-2b (PEG-Intron^{MC}) de forme pégylée sont différents de par leur poids moléculaire et la structure de la molécule de polyéthylène glycol qui leur est associée. Les IFN pégylés, dont la demi-vie est prolongée, sont proposés en remplacement de l'IFN standard en raison de leur durée d'action accrue.

Les IFN se lient à des récepteurs membranaires particuliers de la cellule pour provoquer une séquence complexe de réactions intracellulaires, notamment l'induction de certains systèmes enzymatiques. Ce processus est à l'origine, du moins en partie, du ralentissement de la réplication virale dans les cellules infectées et de la stimulation des défenses antivirales naturelles (p. ex., la phagocytose par les macrophages) du porteur du virus³⁴.

Analogue de nucléoside synthétique, la ribavirine fait preuve d'une activité *in vitro* contre certains virus à acide ribonucléique (ARN) et virus à ADN. Son mécanisme d'action n'est pas connu, mais elle interagirait avec des enzymes cellulaires et inhiberait la synthèse d'acides nucléiques virale³⁴. À la concentration physiologique, ni la ribavirine, ni ses métabolites intracellulaires de structure nucléotidique ne bloquent la reproduction du VHC. La ribavirine en monothérapie n'a aucun effet sur la concentration sérique de VHC (virémie), ni sur l'histologie hépatique, que ce soit pendant une période de six à 12 mois de traitement, ou à la suite de cinq mois de suivi³⁵. En revanche, la bithérapie par la ribavirine et l'IFN est plus efficace que l'IFN seul, comme en témoigne la réduction de la virémie³¹.

2.1.1 Le sujet

Plusieurs traitements de l'hépatite chronique C sont approuvés au Canada (voir le tableau 2). Les lignes directrices canadiennes de 2004 recommandent que le traitement de référence soit formé de l'IFN alpha (-2a ou -2b) pégylé associé à la ribavirine orale³⁶. La dose de ribavirine préconisée est de 1 000 mg par jour si le poids est inférieur à 75 kg et de 1 200 mg si le poids est supérieur à 75 kg. La durée du traitement par l'IFN couplé à la ribavirine varie selon le génotype viral. S'il s'agit des génotypes 2 ou 3, le traitement durera 24 semaines et la ribavirine sera administrée à la dose de 800 mg par jour. En présence du génotype 1, le traitement se prolongera pendant 48 semaines pourvu que l'on obtienne une réduction logarithmique d'un facteur 2 de la virémie ou que l'on ne puisse détecter l'ARN du VHC (ARN-VHC) après 12 semaines de traitement³⁶. Si la diminution logarithmique de l'ARN-VHC n'est que de 1,8 à 2,0, il sera nécessaire de ré-évaluer le cas à la suite de 24 semaines de traitement, et d'interrompre celui-ci en l'absence de réponse³⁶.

Selon les lignes directrices actuelles, le traitement devrait être envisagé si l'ARN du VHC est détecté, quel que soit le stade de la maladie hépatique. Le clinicien prescripteur devrait prendre en considération le risque de progression de la maladie hépatique, la probabilité d'une réponse au traitement, le risque d'effets ou de symptômes indésirables et les préférences du malade. L'abstention thérapeutique est préconisée en cas de cirrhose décompensée, d'alcoolisme, de grossesse ou d'absence de contraception efficace³⁶.

Tableau 2 : Médicaments renfermant de l'IFN approuvés par Santé Canada dans le traitement de l'hépatite chronique C

| Classe | Médicament | Posologie | Durée du traitement | Coût d'une cure |
|----------------------|---|--|--|-------------------------|
| Monothérapie par IFN | IFN alpha-2a (Roferon [®] -A) | 6 MUI 3 fois/semaine x 3 mois, puis 3 MUI 3 fois/semaine | 24 semaines | 3 672 \$CAN |
| | IFN alpha-2b (Intron A) | 3 MUI 3 fois/semaine | 48 à 84 semaines | 4 894 \$ à 7 341 \$CAN |
| | IFN alfacon-1 (Infergen [®]) | 9 mcg 3 fois/semaine | 24 semaines | 2 326 \$ à 3 880 \$CAN |
| IFN pégylé | IFN alpha-2b pégylé (Unitron-Peg ^{MC}) | 1 mcg/kg/semaine | 48 semaines | 19 000 \$CAN |
| | IFN alpha-2a pégylé (Pegasys) | 180 mcg une fois par semaine | 48 semaines | 19 000 \$CAN |
| Bithérapie | IFN alpha-2b plus ribavirine (Rebetron [®]) | INF : 3 MUI 3 fois/semaine Rib : 1 000 à 1 200 mg/jour (selon le poids) | 24 à 48 semaines : arrêt si absence de réponse virologique à la suite de 24 semaines de traitement | 9 026 \$ à 19 948 \$CAN |
| | IFN alpha-2b pégylé plus ribavirine (Pegetron ^{MC}) | INF pég. : 1,5 mcg/kg/semaine Rib : 800 à 1 200 mg/jour (selon le poids) | 24 à 48 semaines : arrêt si absence de réponse virologique à la suite de 6 mois de traitement | 9 026 \$ à 19 948 \$CAN |
| | IFN alpha-2a pégylé plus ribavirine | <i>Aucun produit renfermant cette combinaison n'est commercialisé au Canada.</i> | | |

MUI=millions d'unités internationales; mcg=microgramme; pég.=pégylé; IFN=interféron; Rib=ribavirine.

3 EXAMEN CLINIQUE

3.1 Méthode

3.1.1 Recherche documentaire

Les études méthodiques et comptes rendus sur le traitement médicamenteux de l'hépatite chronique C ont été relevés par une recherche documentaire dans PubMed, Cochrane Library, le site Web d'organisations d'évaluation de technologies de la santé et d'autres organisations (dont l'Agence de recherche et de qualité en santé [AHRQ]), dans des bases de données spécialisées (notamment celle du NHS Centre for Reviews and Dissemination) et des registres d'essais cliniques (dont Current Controlled Trials), et par le dépouillement manuel de la bibliographie des documents obtenus. De plus, nous avons mis à contribution Dialog[®] OneSearch[®] dans MEDLINE[®], TOXLIN[®], EMBASE et BIOSIS Previews[®] pour recenser des comptes rendus sur l'innocuité (la stratégie de recherche documentaire est précisée aux annexes 1 et 2).

3.1.2 Critères de sélection et méthode

Nous n'avons pas effectué d'étude méthodique distincte de la documentation de recherche. Les comptes rendus d'ECR ont plutôt été recensés dans la bibliographie de l'étude méthodique menée en 2002 par l'AHRQ³². Tous les comptes rendus examinés par l'AHRQ font l'objet d'études méthodiques antérieures. En outre, les questions auxquelles l'étude entendait répondre sont les mêmes que les nôtres. Nous avons donc jugé que l'étude était la plus pertinente et la plus complète. Nous avons demandé au fabricant du produit renfermant de l'IFN alpha-2b associé à la ribavirine et du produit contenant de l'IFN alpha-2b pégylé combiné à la ribavirine (Schering Canada) de nous transmettre d'autres renseignements sur l'innocuité et de nouveaux essais cliniques. Nous n'avons pas communiqué avec le fabricant de l'IFN alpha-2a pégylé, car ce produit n'était pas commercialisé au Canada au moment de la présente étude.

3.2 Extraction des données

Deux examinateurs (DH et KB) ont chacun de leur côté extrait les données portant sur les caractéristiques des essais cliniques, des participants, des interventions et des paramètres d'intérêt à l'aide d'une fiche type (voir l'annexe 3). Chacun des examinateurs a également extrait les résultats à l'aide d'un tableur électronique. Les désaccords ont été réglés en ré-examinant le compte rendu original et en établissant un consensus. Les données extraites ont été comparées aux données extraites d'études méthodiques antérieures (en ce qui concerne les abandons pour cause d'effets indésirables, par exemple) pour vérifier l'uniformité. Les données manquantes ont été tirées de comptes rendus tertiaires, notamment de documents de la Food and Drug Administration (FDA). Un tiers devait dissiper toute divergence persistante, mais son intervention a été inutile. À l'extraction des données, le nom des auteurs et le titre des comptes rendus étaient connus des examinateurs.

3.3 Méthode analytique

L'analyse statistique repose sur le principe de vouloir traiter selon une méthode semblable à celle utilisée dans une méta-analyse Cochrane antérieure. La population en intention de traitement a été définie comme étant la population répartie de façon aléatoire dans chaque groupe d'intervention au début de l'essai. Le logiciel Review Manager 4.1 de Cochrane accompagné de MetaView 4.1 ont permis de calculer les valeurs relatives aux paramètres combinés. Les données sur les issues rares comme le décès ont été regroupées selon la méthode du ratio d'incidence approché (RIA) de Peto. Les modèles à effets aléatoires (DerSimonian et Laird) et à effets fixes (Mantel-Haenszel) ont été appliqués pour combiner d'autres paramètres dichotomiques dont les valeurs ont été exprimées sous forme de risque relatif (RR), de différence de risque absolu (DRA) et d'intervalle de confiance (IC) de 95 %. Lorsque des données relatives à un paramètre dichotomique étaient absentes mais que l'incidence était mentionnée, le ratio des taux a été calculé et regroupé aux autres selon le modèle à effets fixes.

L'hétérogénéité statistique entre les essais cliniques a été évaluée par le test chi carré (X^2). En présence d'hétérogénéité statistique ($p < 0,1$), le modèle à effets aléatoires a été appliqué et les résultats du regroupement des données sur les paramètres d'intérêt selon des modèles à effets fixes et à effets aléatoires ont été comparés. Nous avons cherché à relever au préalable les sources potentielles d'hétérogénéité relatifs aux principaux paramètres d'intérêt, notamment la dose, la durée du traitement et les caractéristiques des patients (dont le génotype et la réponse antérieure au traitement ou la récurrence). La détection de l'hétérogénéité statistique a été entravée, cependant, lorsque le nombre d'ECR pris en considération était peu élevé.

3.4 Résultats cliniques

Les données sur les paramètres de santé extraites des ECR sont structurées en fonction de leur importance clinique.

Principaux paramètres d'intérêt

La mortalité et la morbidité grave toutes causes confondues ont été estimées d'après la fréquence des incidents indésirables graves (IIG) survenus pendant le traitement. Dans la plupart des cas, les IIG sont définis comme des incidents mortels ou mettant la vie en péril observés pendant l'essai clinique qui ont causé une incapacité ou l'hospitalisation. Ces IIG englobent des incidents reliés à la maladie (apparition nouvelle d'une cirrhose, d'un carcinome hépatocellulaire, d'une insuffisance hépatique ou d'une transplantation de foie) et des effets indésirables généraux (hospitalisation, infection, troubles psychiatriques). Nous avons accepté toutes les définitions d'IIG des chercheurs.

Paramètres d'intérêt secondaires

- abandons pour cause d'effets indésirables;
- qualité de vie;
- marqueurs virologiques.

4 RÉSULTATS

4.1 Quantité et qualité des essais cliniques disponibles

L'étude méthodique la plus récente et la plus exhaustive est celle effectuée par Gebo et ses collègues pour le compte de l'AHRQ³². Le compte rendu de l'essai précise la stratégie de recherche documentaire mise au point par les auteurs qui ont consulté huit bases de données électroniques en sciences sociales et biomédicales. Les termes de recherche sont limités au vocabulaire sélectionné (c.-à-d., les vedettes-matières établies). Il en ressort que la portée de la recherche est rétrécie par l'exclusion des mots-de-texte, le cas échéant. Le compte rendu de l'étude mentionne également les critères de sélection des essais et souligne les mesures adoptées pour prévenir les biais de sélection. La sélection est limitée aux comptes rendus en anglais, et les résumés sont inadmissibles. La qualité des études méthodiques n'a pas été cotée. Les critères d'évaluation de la validité de chacune des études sont indiqués. Les auteurs ne procèdent pas à une méta-analyse, ni ne regroupent quantitativement les données sur les questions auxquelles l'étude entend répondre, et rien ne vient préciser les motifs de ces choix. Par conséquent, aucune stratégie de détection des biais de publication n'est mentionnée. Les essais cliniques recensés dans l'étude de l'AHRQ sont présentés à l'annexe 4.

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard :

L'étude méthodique de l'AHRQ englobe 50 comptes rendus portant sur 51 essais cliniques (n=7 474) où les participants sont répartis au hasard dans au moins un groupe soumis à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine et un autre groupe traité par l'IFN standard seul. Ces essais cliniques peuvent être classés en fonction des caractéristiques des participants recrutés (voir le tableau 3). Un compte rendu³⁷ porte sur les paramètres d'intérêt combinés de deux essais cliniques³⁸, alors qu'un autre essai clinique³⁹ analyse les non-répondants et les rechuteurs distinctement selon un schéma de randomisation stratifiée. Seize essais cliniques⁴⁰⁻⁵⁵ sont présentés sous forme de résumé de conférence seulement.

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine :

L'étude méthodique de l'AHRQ examine deux essais cliniques comptant 2 729 participants souffrant d'hépatite chronique C répartis au hasard dans les groupes de la ribavirine couplé à l'IFN pégylé, du placebo associé à l'IFN pégylé et de la ribavirine combinée à l'IFN standard (voir le tableau 3). Les participants ne souffrent pas de maladie hépatique avancée, ni d'affections concomitantes comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de l'hépatite B. Dans l'ensemble, 2 502 patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes de la ribavirine couplée à l'IFN pégylé et de la ribavirine associée à l'IFN standard, et 2 427 participants ont reçu au moins une dose. Les deux comptes rendus d'essai ont été publiés dans des revues médicales et des renseignements supplémentaires à leur sujet ont été tirés du site Web de la FDA⁵⁶⁻⁵⁸. Les deux essais ont recruté des malades nouvellement diagnostiqués n'ayant jamais été traités par l'IFN (naïfs) (voir l'annexe 4).

Tableau 3 : Caractéristiques des participants des ECR recensés

| Caractéristiques, posologie | Nombre d'essais (comparaisons)* | Nombre de participants | Âge moyen (tous les essais) | Nombre d'hommes (% d'hommes) | Génotype viral 1a/1b (%) |
|---|--|------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| IFN plus ribavirine contre IFN seul | | | | | |
| Naïfs (jamais traités par l'IFN auparavant) | 12 ^{41,45,54,59-67} | 3 145 | 42,7 ^a (34 à 50) | 1 810 ^a (64,3) | 1 870 ^b (63,3) |
| Non-répondants (pas de réponse biochimique ou virologique) à la thérapie antérieure | 23* ^{39,40,42,44,50,52,53,55,68-82} | 2 579 | 44,3 ^c (33,7 à 53) | 1 380 ^c (69,3) | 1 237 ^{d,e} (65,2) |
| Rechuteurs (réponse à la thérapie par l'IFN antérieure, suivie de l'élévation des marqueurs biochimiques ou virologiques) | 6* ^{37,39,43,46,83} | 713 | 37,5 ^f | 472 ^f (81,8) | 342 ^g (50,5) |
| Non-répondants et rechuteurs soumis à un traitement modifié en fonction de la réponse initiale | 4 ^{47,49,84,85} | 704 | 41,8 ^y | 372 ^y (71,6) | 307 ^y (59,0) |
| Non-répondants et rechuteurs randomisés ensemble | 3 ⁸⁶⁻⁸⁸ | 152 | 43,75 ^h | 90 (64,2) | Estimation impossible |
| Naïfs et rechuteurs randomisés ensemble | 1 ⁸⁹ | 25 | 38,7 | PI | PI |
| Caractéristiques inconnues | 3 ^{48,51,90} | 162 | 42 ^z | Estimation impossible | Estimation impossible |
| IFN standard plus ribavirine contre IFN pégylé plus ribavirine | | | | | |
| Naïfs (jamais traités par l'IFN auparavant) | 2 ^{56-58,91} | 2 729 | 42,6 à 44 | 1 803 (66) | 1 768 (64,8) |

*Barbaro (1999) est compté deux fois en raison du schéma de randomisation stratifiée qui permet d'établir deux comparaisons entre les groupes de patients, de sorte que le nombre d'essais est de 51, alors que le nombre total de comparaisons de groupes d'intervention est de 52; ^aindiqué dans 9 essais cliniques^{54,59-62,64-67} (2 812 patients) seulement; ^bindiqué dans tous les comptes rendus d'essai sauf un⁸⁴; ^cinformation non disponible dans quatre comptes rendus d'essai^{42,52,55,77}; ^dnon indiqué dans cinq essais cliniques^{42,50,52,53,78}; ^edans un essai⁷⁷, 100 personnes sur 126 ont été soumises au génotypage; ^fdeux comptes rendus^{43,46} ne renferment pas ces renseignements; ^gun compte rendu⁴³ ne contient pas cette information; ^yinformation provenant de trois essais cliniques^{47,49,85} seulement; ^zinformation tirée de deux comptes rendus^{51,90} seulement; ^hinformation absente dans un compte rendu⁸⁶.

4.2 Analyse des données et synthèse

4.2.1 Mortalité et morbidité grave

Tableau 4 : Analyse des principaux paramètres cliniques

| | Nombre d'essais examinant le paramètre† (% de tous les essais) | Nombre de participants randomisés (% de tous les participants des essais) | Méthode statistique, ampleur de l'effet (IC de 95 %) | Différence de risque absolu, % (IC de 95 %) |
|--|--|---|--|---|
| IFN standard plus ribavirine contre IFN standard seul | | 7 474 (100) | | |
| Mortalité toutes causes confondues | 8* (15,7) | 2 400 (32,1) | RIA de Peto : 0,37 (0,08 à 1,67) | 0 (-1 à 0) |
| Morbidité grave toutes causes confondues | 8* (15,7) | 2 204 (29,5) | RR de 1,02 (0,84 à 1,24) | 0 (-3 à 3) |
| IFN pégylé plus ribavirine contre IFN standard plus ribavirine | | 2 502‡ (100) | | |
| Mortalité toutes causes confondues† | 2 (100) | 2 502‡ (100) | RIA de Peto : 0,30 (0,03 à 3,14) | 0 (0 à 0) |
| Morbidité grave toutes causes confondues | 2 (100) | 2 502‡ (100) | RT de 1,24 (1,01 à 1,51) | S/O |

‡Nombre de patients randomisés et ayant reçu au moins une dose; †si le compte rendu indiquait que tous les participants avaient adhéré au traitement jusqu'à la fin, nous avons supposé qu'aucun décès n'était survenu; *les résultats de deux essais cliniques ont été regroupés dans un compte rendu³⁷; RIA=ratio d'incidence approché; RR=risque relatif; RT=ratio des taux; des 2 729 participants recrutés dans les essais, 2 502 ont été répartis au hasard dans les groupes de la ribavirine associée à l'IFN pégylé et de la ribavirine combinée à l'IFN standard; S/O=sans objet.

4.2.2 Mortalité toutes causes confondues (IIG mortels)

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN standard (voir le tableau 4 et la figure 1a de l'annexe 5) : Les données sur la mortalité toutes causes confondues proviennent de 16 % (8/51) des essais cliniques. Deux comptes rendus (portant sur trois essais)^{37,62} font état de ce paramètre en particulier, alors que trois autres^{60,72,84} sous-entendent qu'aucun décès n'est survenu en indiquant soit l'absence d'IIG, soit le fait que tous les participants aient terminé la période de suivi. Les renseignements relatifs à la mortalité dans deux essais cliniques^{64,66} sont tirés d'une autre source d'information³⁸ (voir le tableau 5).

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine (voir le tableau 4 et la figure 4b de l'annexe 5) : Il a été impossible de déceler un effet statistiquement significatif sur la mortalité. Un essai clinique publié⁵⁷ fait état de ce paramètre. L'information relative à l'autre essai clinique⁵⁸ provient du dossier d'examen de la FDA⁵⁶. Trois décès sont survenus, un dans chaque groupe d'intervention. Les causes de décès sont indiquées au tableau 5.

Tableau 5 : Nombre et causes de décès dans les ECR recensés

| Étude | Durée à compter de l'admission | Type de patients | Intervention | Description |
|---|--------------------------------|------------------|----------------------------------|---|
| IFN alpha pégylé plus ribavirine | | | | |
| Fried ⁵⁷ | <72 semaines | Naïfs | IFN alpha plus ribavirine | Un homme est mort des suites d'une cardiopathie hypertensive après avoir abandonné l'étude. |
| Manns ⁵⁶ | PI | Naïfs | IFN alpha pégylé plus ribavirine | Un participant s'est enlevé la vie. |
| | PI | Naïfs | IFN alpha plus ribavirine | Un participant est mort dans un accident d'automobile. |
| IFN alpha plus ribavirine | | | | |
| Davis ³⁷ (2 essais) | 36 semaines | Rechuteurs | IFN alpha plus placebo | Une femme ayant des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie s'est enlevée la vie. |
| Lai ⁶² | 196 semaines | Naïfs | IFN alpha | Un décès dans un accident de la circulation. |
| McHutchinson ³⁸ | <24 semaines | Naïfs | IFN alpha plus ribavirine | Décès d'un homme de 56 ans atteint de diabète, d'angine et d'hypertension et ayant déjà souffert d'un infarctus du myocarde secondaire à de l'anémie hémolytique. |
| | <24 semaines | Naïfs | IFN alpha plus placebo | Un homme de 59 ans souffrant d'hypertension et de diabète a succombé à un infarctus du myocarde aigu, droit et de la paroi inférieure. |
| | 64 semaines | Naïfs | IFN alpha plus placebo? | Décès par surdose d'un homme de 43 ans ayant des antécédents de toxicomanie et de dépression. |
| | 36 semaines | Naïfs | IFN alpha plus ribavirine? | Décès par surdose accidentelle d'une femme de 43 ans ayant des antécédents de dépression « légère ». |
| Poynard ³⁸ | PI | Naïfs | IFN alpha plus ribavirine | Décès des suites d'une hémorragie intracrânienne causée par une chute pendant la semaine de suivi 20. |

PI=pas indiqué.

4.2.3 Morbidité toutes causes confondues (IIG non mortels)

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN (voir la figure 2a de l'annexe 5) : La fréquence des IIG est mentionnée dans 15,7 % (8/51) des essais cliniques. Deux comptes rendus renferment des données sur ce paramètre. Les essais cliniques en question regroupent moins de 30 % de tous les patients. Fondée sur ces comptes rendus, la méta-analyse ne démontre pas que la bithérapie provoque des taux d'IIG statistiquement différents (RR de 1,02; IC de 95 % : 0,84 à 1,24) de ceux relatifs à la monothérapie par l'IFN (voir le

tableau 4). Il a été impossible de ventiler les taux d'IIG par groupe d'intervention d'après l'information disponible. Des renseignements supplémentaires^{38,92} révèlent que les IIG les plus fréquemment mentionnés dans les essais cliniques de grande envergure sont des troubles mentaux (idées de suicide, tentative de suicide, anxiété, hallucination, dépression, agressivité), des troubles gastrointestinaux (douleur abdominale, vomissement), une infection grave (pneumonie), des incidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angine, hypertension), de l'anémie et une dysfonction thyroïdienne. Trois cas de carcinome hépatique ont également été rapportés^{38,69}.

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine (voir la figure 2b de l'annexe 5) : Les taux d'IIG proviennent de sources inédites^{56,91}. La fréquence des IIG non mortels est beaucoup plus élevée dans le groupe soumis à la bithérapie par l'IFN pégylé associé à la ribavirine que dans le groupe témoin traité par l'IFN alpha-2b combiné à la ribavirine (ratio des taux = 1,24; IC de 95 % : 1,01 à 1,51) pendant les 48 semaines de traitement et les 24 semaines de suivi (voir le tableau 4). Vu que le nombre d'IIG non mortels subis par chacun des participants n'est pas indiqué, il a été impossible de calculer le risque individuel d'après ces données. L'effet découle principalement des infections graves (p. ex., cellulite, abcès, appendicite) et les IIG éprouvés par moins de 1 % de la population à l'étude (voir le tableau 6). Les IIG rares rapportés le plus fréquemment dans les deux essais cliniques sont la tentative de suicide, la dépression grave, la psychose, la rechute en toxicomanie, l'infarctus du myocarde, la thrombose rétinienne, la gastroentérite, la fatigue, le dysfonctionnement thyroïdien, la polyarthrite rhumatoïde et l'aggravation du psoriasis.

Tableau 6 : Taux et nature des IIG observés dans les ECR sur l'IFN pégylé associé à la ribavirine

| Incident indésirable grave (IIG) | Incidence des IIG (%) | | Ratio des taux (IC de 95 %) |
|---|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| | IFN alpha-2a ou-2b pégylé plus ribavirine, n=1 519 | IFN alpha-2b plus ribavirine, n=983 | |
| Trouble psychiatrique | 50 (3,3) | 29 (3,0) | 1,12 (0,71 à 1,76) |
| Infection grave | 40 (2,6) | 11 (1,1) | 2,36 (1,21 à 4,59) |
| Trouble gastrointestinal | 30 (2,0) | 23 (2,3) | 0,84 (0,49 à 1,45) |
| Tous les autres IIG, éprouvés par ≤1 % des patients | 168 (11,1) | 76 (7,7) | 1,43 (1,09 à 1,88) |

4.3 Paramètres d'intérêt secondaires

4.3.1 Abandons pour cause d'effets indésirables

Pour être du nombre des abandons par suite de décès, d'effets indésirables ou d'anomalies biochimiques, les participants devaient recevoir au moins une dose du médicament.

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN (voir la figure 3a de l'annexe 5) : La probabilité d'abandon de traitement pour cause d'au moins un effet indésirable a pu être estimée d'après les données de 59 % (30/51) des essais cliniques. Comparativement à la monothérapie par l'IFN standard, le risque relatif d'abandon pour cause d'au moins un effet indésirable provoqué par l'IFN standard couplé à la ribavirine est de 1,25 (IC de 95 % : 1,03 à 1,52), ce qui correspond à une différence de risque absolue de 2 %. Cela signifie qu'un patient de plus abandonnera le traitement par suite d'effets indésirables survenus après l'instauration du traitement par 50 personnes traitées par la bithérapie comparativement à la monothérapie par l'IFN.

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine (voir la figure 3b de l'annexe 5) : Nous n'avons décelé ni augmentation, ni diminution notable des abandons pour cause d'effets indésirables (estimation selon le modèle à effets fixes du RR : 0,97; IC de 95 % : 0,75 à 1,24).

4.3.2 Qualité de vie

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN : Aucun des essais cliniques (0/51) ne fait état de l'effet du traitement sur la qualité de vie.

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine : L'effet du traitement sur la qualité de vie n'est pas mentionné dans les essais cliniques publiés. Le résumé de la FDA⁹¹ d'un essai clinique publié⁵⁸ révèle que la qualité de vie associée à la santé a été évaluée par un questionnaire à remplir soi-même. Le résumé ne précise pas les renseignements relatifs à l'instrument d'évaluation et à la méthode d'administration. Selon l'évaluation, la qualité de vie s'est détériorée pendant le traitement avant de revenir à ce qu'elle était au moment de référence à la fin de la période d'observation subséquente au traitement, sans qu'il y ait de différences remarquables entre les groupes d'intervention⁵⁶.

4.3.3 Indicateurs virologiques

IFN standard couplé à la ribavirine comparativement à la monothérapie par l'IFN (voir la figure 4a de l'annexe 5) : De l'hétérogénéité statistique a été relevée dans la méta-analyse des taux de réponse virologique, quoiqu'elle se soit atténuée quand seuls les essais cliniques comptant des participants jamais traités par l'IFN (naïfs) sont regroupés. Le risque relatif de ne pas manifester de réponse virologique soutenue a été abaissé de 27 % (IC de 95 % : 23 à 30) chez ces patients. Dans l'absolu, cela signifie qu'une personne de plus a évité la virémie persistante par 4,6 personnes (IC de 95 % : 4,1 à 5,0) traitées par l'IFN standard combiné à la ribavirine plutôt que par l'IFN standard seul (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Effet de l'IFN standard couplé à la ribavirine sur les paramètres virologiques par rapport à la monothérapie par l'IFN standard

| Paramètre substitutif | Nombre d'essais | Taille de l'échantillon | Risque relatif de ne pas manifester de réponse (IC de 95 %) | Hétérogénéité statistique | Différence de risque absolu (IC de 95 %) |
|--|-----------------|-------------------------|---|---|--|
| Réponse virologique soutenue | 31 | 4 574 | 0,75 (0,73 à 0,77) | p<0,00001 X ² =206,45 <=28 | 22 % (20 à 24) |
| Population naïve seulement | 7 | 2 443 | 0,73 (0,70 à 0,77) | p=0,14 X ² =9,68 <=6 | 23 % (19 à 26) |
| Réponse virologique à la fin du traitement | 46 | 6 047 | 0,72 (0,69 à 0,75) | p<0,00001 X ² =206,45 <=28 | 20 % (18 à 23) |
| Population naïve seulement | 12 | 3 083 | 0,70 (0,65 à 0,74) | p=0,2 X ² =14,58 <=11 | 21 % (17 à 24) |

IFN standard associé à la ribavirine comparativement à l'IFN pégylé combiné à la ribavirine (voir la figure 4b de l'annexe 5) : Le risque relatif de ne pas obtenir de réponse virologique soutenue est réduit de 13 % (RR 0,87; IC de 95 % : 0,80 à 0,94) dans deux essais cliniques. En termes absolus, cela signifie qu'une personne de plus évite la virémie persistante par 14 personnes traitées par l'IFN pégylé combiné à la ribavirine plutôt que par l'IFN standard associé à la ribavirine (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Effet de l'IFN standard couplé à la ribavirine sur les paramètres virologiques par rapport à la bithérapie par l'IFN pégylé et la ribavirine

| Paramètre substitutif | Nombre d'essais | Taille de l'échantillon | Risque relatif de ne pas manifester de réponse (IC de 95 %) | Différence de risque absolu (IC de 95 %) |
|---|-----------------|-------------------------|---|--|
| Réponse virologique soutenue, population en intention de traitement | 2 | 2 502 | 0,87 (0,80 à 0,94) | 7 % (3 à 11) |
| Réponse virologique soutenue, population randomisée et traitée | 2 | 2 427 | 0,87 (0,80 à 0,94) | 7 % (3 à 11) |
| Réponse virologique à la fin du traitement | 2 | 2 502 | 0,75 (0,69 à 0,82) | 12 % (8 à 16) |

5 DISCUSSION

La présente évaluation est fondée notamment sur les 53 ECR distincts qu'englobe une étude méthodique. Ces ECR portent sur le traitement d'adultes atteints de l'infection par le VHC comme en témoigne leur virémie persistante notable. Dans 51 essais cliniques distincts randomisés comptant dans l'ensemble 7 474 patients, la bithérapie par l'IFN associé à la ribavirine est comparée à la monothérapie par l'IFN. Deux autres essais cliniques randomisés, rassemblant 2 729 patients pendant 72 semaines, se penchent sur la comparaison entre l'IFN pégylé couplé à la ribavirine et l'IFN standard combiné à la ribavirine. Nous avons examiné ces ECR et procédé à une méta-analyse pour déterminer l'incidence des décès et de la morbidité grave en analysant les IIG observés pendant les essais cliniques et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Il n'y a pas de différences notables entre les groupes d'intervention du point de vue des décès. Comme le décès des suites de l'infection chronique par le VHC ne se produit qu'après bien des années de maladie, il est dans l'ordre des choses que les taux de mortalité indiqués dans ces essais cliniques relativement brefs (de six mois à deux ans) soient peu élevés. En fait, les décès sont de nature accidentelle ou reliés à la nocivité établie (p. ex., suicide, anémie) du traitement⁹².

Nous avons noté une hausse remarquable des IIG dans les groupes traités par l'IFN pégylé couplé à la ribavirine par rapport aux groupes soumis à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine, mais pas de différence notable quant aux abandons pour cause d'effets indésirables. Cette constatation est plutôt inattendue, vu que la hausse de morbidité grave aurait dû se traduire par une augmentation du taux d'abandons. Cette contradiction apparente aurait diverses sources, dont des IIG latents qui se manifestent durant le suivi, alors que l'abandon de traitement n'est plus une option, un taux d'abandons de référence élevé en raison d'effets indésirables qui ne mettent pas la vie en péril, comme la fatigue ou des anomalies biochimiques graves (p. ex., la neutropénie), ou la plus grande tolérance des chercheurs expérimentés aux effets indésirables.

Le contraste entre les IIG et les taux d'abandons est particulièrement frappant dans la comparaison entre l'IFN standard associé à la ribavirine et l'IFN seul. Nous demeurons perplexes quant à la solidité de cette constatation en raison du grand nombre de paramètres passés sous silence; si elle s'avère cependant, plusieurs arguments peuvent la justifier. Le contraste reposerait sur la nature des IIG subis (p. ex., anémie contre psychose); il tiendrait au protocole de l'essai (p. ex., conditions de l'arrêt de traitement) ou il s'expliquerait par une variable confusionnelle historique (les chercheurs auraient une préférence pour l'IFN et auraient tendance à ne pas soustraire les patients à l'étude à la survenue d'IIG).

Nous nous sommes efforcés de réduire au minimum les biais en fondant notre analyse sur de la documentation publiée et inédite⁹³ et en confiant l'extraction des données à deux examinateurs indépendants. Nous avons regroupé les données conformément aux méthodes établies et recherché l'hétérogénéité statistique entre les essais cliniques. Nous avons choisi d'expliquer l'hétérogénéité le cas échéant par les caractéristiques des essais et des participants précisés au préalable pour renforcer la validité de nos constatations.

Notre analyse est limitée du fait que nous n'avons pas effectué notre propre étude documentaire méthodique. La conception des études systématiques originales aurait pu être à l'origine d'un biais de sélection des ECR, mais l'étude de l'AHRQ adopte les mesures nécessaires pour réduire les biais au minimum (p. ex., dépistage prospectif selon des critères de sélection prédéterminés et intervention de plus d'un examinateur).

Notre analyse est d'autant plus limitée que les résultats sur la bithérapie faisant intervenir l'IFN standard ne sont pas robustes en raison de l'absence d'information provenant de comptes rendus d'essai clinique randomisé. Ainsi, la fréquence des IIG dus à l'adjonction de la ribavirine à l'IFN standard ne peut être estimée que d'après les données de deux (4%) des 51 comptes rendus d'essai publiés. En outre, le résultat agrégatif est attribuable dans sa presque totalité aux renseignements supplémentaires et à de l'information issue d'un autre essai clinique. Le taux est plus bas que celui (30 %) indiqué dans un compte rendu de l'innocuité⁹⁴.

Lorsque les valeurs des paramètres d'intérêt sont mentionnées, la définition de ces paramètres, leur mode de surveillance et leur évaluation ne sont habituellement pas précisés, d'où l'incertitude accrue. Il reste à examiner davantage les données primaires pour estimer avec fiabilité la morbidité pendant le traitement. Il est impératif que les fabricants et les organismes de réglementation comme Santé Canada dévoilent tous les renseignements relatifs à un essai ou à l'évaluation de ces renseignements; cette lacune ressort dans nos constatations⁹⁵.

Nous connaissons une étude publiée dont l'objectif consiste à quantifier la mortalité et la morbidité grave par la méta-analyse de données provenant d'essais cliniques randomisés et contrôlés³¹. À l'encontre de notre analyse toutefois, seule la morbidité hépatique grave (cirrhose d'après l'évaluation histologique d'une biopsie hépatique subséquente au traitement, cirrhose clinique selon la définition des auteurs des comptes rendus, carcinome hépatocellulaire et transplantation de foie) est examinée. Pour avoir une idée juste de la situation, il est nécessaire d'analyser la morbidité grave toutes causes confondues^{96,97}. Comme c'est le cas dans cette étude, nous avons constaté que la plupart des chercheurs ne signalent pas les incidents indésirables graves.

Nos constatations sur la morbidité grave de la thérapie combinée par l'IFN pégylé concordent avec celles du résumé de la FDA⁵⁶. « Les taux d'IIG plus élevés ainsi que les modifications de la dose donnent à penser que la combinaison d'IFN pégylé et de ribavirine est plus nocive que celle d'IFN et de ribavirine ».

D'autres études méthodiques, plus récentes, ont quantifié les taux d'abandons pour cause d'effets indésirables. Nos conclusions à ce sujet vont dans le même sens que les constatations de ces études^{30,33}. Contrairement à notre analyse, certaines de ces études ont également quantifié les taux d'arrêt de traitement quelle que soit la cause (p. ex., perte de vue au suivi, inefficacité).

6 RETENTISSEMENT SUR LES SERVICES DE SANTÉ

Les constatations de la présente évaluation ont une incidence sur les malades, les cliniciens et les décideurs. Les cliniciens et les patients devront déterminer si la possibilité accrue de voir disparaître l'ARN du VHC dans le sang vaut le risque de subir à court terme les conséquences de la nocivité plus élevée de la bithérapie par l'IFN pégylé.

Nos constatations indiquent également que les cliniciens disposent d'information restreinte sur la mortalité, les IIG et les abandons de traitement quand vient le temps d'opter pour la bithérapie par l'IFN standard. Le lecteur est prié d'user de circonspection dans l'interprétation de résultats fondés sur un nombre limité de comptes rendus d'essai et de participants randomisés. L'évaluation gagnerait en robustesse si l'analyse englobait des données inédites.

Les décideurs doivent savoir qu'un traitement qui met la vie en danger ou cause plus d'effets indésirables graves que le comparateur entraînera la nécessité d'une surveillance accrue et que cette prise en charge aura pour effet de hausser les coûts et d'influencer l'utilisation de services de santé à brève échéance⁹⁸. Quant à savoir si la décision d'opter tout de même pour ce traitement engendrera des économies à long terme, cela devra être évalué par une analyse de la rentabilité qui tienne compte de la morbidité grave pendant le traitement. En outre, les décideurs doivent être au fait que les taux d'effets indésirables et d'abandons de traitement mentionnés dans les études sont probablement inférieurs à ce qui se produit dans la pratique^{99,100}. La FDA⁹¹ reprend d'ailleurs cette affirmation : « [...] Le traitement des malades souffrant d'hépatite chronique C sera vraisemblablement moins rigoureusement contrôlé et plus inégal que dans le cadre d'un essai clinique. Pour cette raison, l'incidence des réactions néfastes après la commercialisation sera sans doute plus élevée que pendant la phase des essais cliniques [...] »

Notre analyse révèle que les modalités thérapeutiques constituées d'IFN accroissent la probabilité d'obtenir une réponse virologique durable. D'autres études méthodiques arrivent à la même conclusion³⁰⁻³². Les décideurs doivent prendre note, cependant, que cet effet bénéfique présumé découle du comportement d'un paramètre substitutif ou intermédiaire. En outre, rien ne vient démontrer que le taux de réponse virologique durable accru se traduira au bout du compte par la réduction de l'incidence de maladie hépatique de stade terminal ou de carcinome hépatocellulaire^{101,102}. Une autre interprétation de toutes les données voudrait qu'une telle réduction ne se produise pas (ou à peine), de sorte que le coût du traitement (du point de vue du gain clinique) deviendra prohibitif¹⁰³. Quoiqu'il en soit, les décideurs doivent s'attendre à ce que la réponse virologique soit un paramètre surveillé et évalué en pratique.

7 CONCLUSION

- Il n'y a pas d'information sur la durée ou la qualité de vie sous traitement par l'IFN.
- Il a été impossible d'estimer la morbidité et la mortalité par suite du traitement par la ribavirine combinée à l'IFN standard à partir des données probantes issues des essais cliniques randomisés.
- La bithérapie par l'IFN pégylé et la ribavirine peut accentuer la nécessité de recourir à des soins médicaux immédiats par rapport à la bithérapie par l'IFN standard et la ribavirine.
- En comparaison avec l'association d'IFN standard et de ribavirine ou avec la monothérapie par l'IFN standard, c'est la combinaison d'IFN pégylé et de ribavirine qui réduit le plus le risque de virémie persistante et d'élévation des enzymes hépatiques.

8 RÉFÉRENCES

1. Remis RS, Hogg R, Krahn MD, Preiksaitis JK, Sherman M. *Estimating the number of blood transfusion recipients infected by hepatitis C virus in Canada, 1960-85 and 1990-92*. Ottawa: Blood-borne Pathogens Division, Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada; 1998. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/hcai-iamss/bbp-pts/pdf/annex_e.pdf.
2. Zou S, Forrester L, Giulivi A. Hepatitis C update. *Can J Public Health* 2003;94(2):127-9.
3. Gow PJ, Mutimer D. Treatment of chronic hepatitis. *BMJ* 2001;323(7322):1164-7. Available: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7322/1164?view=full&pmid=11711410>.
4. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334(26):1691-6.
5. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33(2):455-63.
6. Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol* 1999;31 (Suppl 1):88-91.
7. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341(8):556-62.
8. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003;289(18):2413-7.
9. Cannon BG, Loane J, Corbett SRN, Fanning L, Kenny E, Buckley J, et al. Minimal progression of hepatitis C type 1b in non immune compromised Irish women [abstract]. *Hepatology* 1998;28(4 (Pt 2)):207A.
10. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):809-16.
11. Goh J, Barrett S, McAndrew M, O'Keane JCO, Crowe J. Natural history of chronic hepatitis C genotype 1b infection: twenty years on. *Hepatology* 1998;28:359A.
12. Koretz RL, Abbey H, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis at the quarter century [abstract]. *Hepatology* 1998;28(4 (Pt2)):673A.
13. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):761-73.
14. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132(2):105-11.
15. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341(12):866-70.
16. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32(1):91-6.

17. Vertex Pharmaceuticals reports six-month results from phase II clinical study of merimepodib (VX-497) in HCV: merimepodib demonstrated proof-of-mechanism (tolerability and clinical activity) in combination with pegylated interferon and ribavirin [news release]. Cambridge (MA): Vertex Pharmaceuticals Incorporated; 2003. Available: <http://www.vrtx.com/Pressreleases2003/pr101703.html>.
18. Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
19. Levine RA, Mullen KD. Chronic hepatitis C: watchful waiting versus immediate antiviral therapy. *Medical Crossfire [journal online]* 2002;4(2):43-50. Available: http://www.medicalcrossfire.com/debate_archive/2002/Feb02/Hepatitis.htm.
20. NIH Consensus Development Program. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002, June 10-12, 2002; final statement revisions made Sept. 12, 2002. *Consensus statements* 2002;19(1). Available: <http://consensus.nih.gov/cons/116/Hepc091202.pdf>.
21. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, Manzin A, Maggioni M, Crosignani A, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34(5):748-55.
22. Benvegna L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 1998;83(5):901-9.
23. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-Year follow-up after interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(4):1121-7.
24. Manabe N, Chevallier M, Chossegros P, Causse X, Guerret S, Trepo C, et al. Interferon-alpha 2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a quantitative histological evaluation. *Hepatology* 1993;18(6):1344-9.
25. Ernst E, Pittler MH. Systematic reviews neglect safety issues. *Arch Intern Med* 2001;161(1):125-6.
26. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117(2):408-13.
27. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J, ALGOVIRC Project Group. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31(1):211-8.
28. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(33):1-67. Available: <http://www.ncchta.org/htapubs.htm#433>.
29. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33(1):231-40.
30. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(2):193-9.
31. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323(7322):1151-5. Available: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7322/1164>.

32. Gebo K, Jenckes M, Chander G, Torbenson MS, Ghanem KG, Herlong HF, et al. *Management of chronic hepatitis C* [Evidence report/technology assessment no 60]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. Publ no 02-E030. Available: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#oral>.
33. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S135-S144.
34. Antivirals. In: Sweetman SC, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. p.605-48.
35. *Roche COPEGUS™ (Ribavirin, USP) tablets [medication guide]*. Nutley (NJ): Roche Pharmaceuticals, Roche Laboratories Inc.; 2002. Available: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21511_Copegus_lbl.pdf.
36. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, Myers RP, Cooper C, Martin S, et al. *Management of viral hepatitis: a Canadian consensus conference*. Ottawa: Health Canada; 2004. Cat no H39-4/39-2004.
37. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339(21):1493-9.
38. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Rebetron combination therapy*. Company: Schering-Plough Research Institute. Application no.: 20-903. Approval date: 6/3/1998 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 1998. Available: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20903_Intron-Rebetol.htm.
39. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferrari L, Paiano A, Del Poggio P, et al. Interferon alpha-2B and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107(2):112-8.
40. Ascione A, de Luca M, Guardascione MA, Canestrini C, Galeota Lanza A, Astritto S, et al. Interferon plus ribavirin vs interferon alone in HCV chronic liver disease non responder to a previous cycle of interferon alone [abstract]. *J Hepatol* 1998;28 Suppl:198.
41. Berg T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U. Kinetics of hepatitis C viremia in interferon plus ribavirin treated patients [abstract]. *Hepatology* 1998;28(4 Pt 2):373A.
42. Buligescu L, Cojocaru L, Micu L, Copaci I. Results of associated treatment with interferon (IFN) + ribavirin in HCV active chronic hepatitis [abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):F83.
43. Caremani M, Benci A, Castellacci R, Tacconi D. A randomised controlled trial of leukocyte IFN-alpha+ribavirin in HCV chronic hepatitis relapsing patients [abstract]. *Hepatology* 1996;24(4 Pt 2):395A.
44. De Lédinghen V, Bernard PH, Trimoulet P, Bourlière M, Portal I, Rémy AJ, et al. Retreatment for chronic hepatitis C of interferon non-responder patients. Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial of interferon plus ribavirin versus interferon alone [abstract]. *Hepatology* 1998;28 Suppl:374A.
45. Gross JB, Lindor KD, Abdelmalek MF, Poterucha JJ, Brandhagen DJ, Czaja AJ, et al. Interferon alpha 2b 5MU tiw with or without ribavirin as initial treatment for hepatitis C [abstract]. *Hepatology* 1999;30 Suppl:634A.
46. Marcellin P, Hezode C, Castelnau C, Barange K, Couzigou P, Larrey D, et al. Randomized controlled trial of combination therapy with interferon (IFN) alfa-2A and ribavirin, in patients with chronic hepatitis C who relapsed after interferon therapy [abstract]. *Hepatology* 1999;30 Suppl:192A.

47. Nunes DP, Anastopoulos H, Gordon F, Chopra S, Petrucci C, Salomons H, et al. Double-blind placebo controlled study of interferon versus interferon plus ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients who previously failed interferon monotherapy [abstract]. *Hepatology* 1999;30(4 Pt 2):199A.
48. Pawlotsky JM, Dahan H, Conrad A, Lonjon I, Hézole C, Germanidis G, et al. Effect of intermittent interferon (IFN), daily IFN and IFN plus ribavirin induction therapy on hepatitis C virus (HCV) genotype 1b replication kinetics and clearance [abstract]. *Hepatology* 1998;28 Suppl:288A.
49. Portal I, Bourlière M, Halfon P, De Lédighen V, Couzigou P, Bernard PH, et al. Retreatment with interferon-ribavirin according to viremia of interferon responders-relapser patients: French multicenter randomized controlled trial [abstract]. *J Hepatol* 2000;32 Suppl:97.
50. Ricchiuti A, Ciccorossi P, Costa F, Bellini M, Da Massa Carara P, Arpe P, et al. Daily administration of interferon alpha 2b and utility of combination therapy with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C [abstract]. *Hepatology* 1999;30(4 Pt 2):627A.
51. Sarin SK, Guptan RC, Thakur V. Efficacy of interferon alone or ribavirin interferon combination in HCV related cirrhosis and chronic hepatitis patients: a randomized controlled trial [abstract]. *Hepatology* 1999;30 Suppl:634A.
52. Wood MM, Malet PF, Jones A, Prebis M, Harford W, Lee WM. High dose interferon alfa-2b (IFN) with or without ribavirin (RIB) for chronic hepatitis C in non-responders to standard therapy [abstract]. *Hepatology* 1998;28(4 Pt 2):283A.
53. Vandelli C, Renzo F, Vecchi C, Ventura E, Tisminetzky S. Retreatment of chronic hepatitis C patients with previous non-response to interferon alone [abstract]. *J Hepatol* 2000;32 Suppl:106.
54. Taliani G, Badolato MC, Pasquazzi C, Boddi V, Gaeta GB, Stornaiuolo G, et al. Daily IFN and ribavirin administration induces early HCV-RNA clearance [abstract]. *Hepatology* 1999;30 Suppl:632A.
55. Bellobuono A, Tempini S, Mondazzi L, Brasca P, Marino F, Idéo G. Twelve months retreatment with IFN and ribavirin or IFN alone in relapser patients with chronic hepatitis C [abstract]. *Hepatology* 1999;30(4 Pt 2):263A.
56. Antiviral Drugs Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. *Briefing materials updating information [on] the safety and efficacy of PEGASYS® in combination with COPEGUS™ for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C infection, and to discuss questions about dosing that may result in postmarketing studies* [FDA briefing information]. Bethesda (MD): The Administration; 2002. Available: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3909B1.htm>.
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
58. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
59. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Pellicelli A, Grisorio B, et al. Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience. *J Hepatol* 2000;33(3):448-55.
60. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23 Suppl 2:8-12.

61. el-Zayadi A, Selim O, Haddad S, Simmonds P, Hamdy H, Badran HM, et al. Combination treatment of interferon alpha-2b and ribavirin in comparison to interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(6):472-5.
62. Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111(5):1307-12.
63. Mangia A, Villani MR, Minerva N, Carretta V, Vinelli F, Romano G, et al. End of therapy response in naive patients: 6MU IFN alpha 2B+ribavirin vs IFN alpha 2B 6MU alone [abstract]. *J Hepatol* 1999;30 Suppl:137.
64. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339(21):1485-92.
65. Pol S, Nalpas B, Bourlière M, Couzigou P, Tran A, Abergel A, et al. Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(6):1338-44.
66. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352(9138):1426-32.
67. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnnerborg A, Weiland O, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351(9096):83-7.
68. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Fiorino S, Di Giammarino L, Miniero R, et al. Interferon alpha plus ketoprofen or interferon alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C non-responder to interferon alpha alone: results of a pilot study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(8):688-94.
69. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Sbolli G, Fiorino S, Di Giammarino L, et al. Interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous interferon-alpha course: results of a randomized multicenter trial. *J Hepatol* 1999;30(5):788-93.
70. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Interferon-alpha-2B and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2445-51.
71. Bell H, Hellum K, Harthug S, Myrvang B, Ritland S, Maeland A, et al. Treatment with interferon-alpha2a alone or interferon-alpha2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon-alpha2a. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(2):194-8.
72. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Chiodo F, Magliano E, Furione L, et al. Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. *J Hepatol* 2000;33(3):463-8.
73. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Capria A. High-dose interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C not responding to recombinant alpha-interferon. *Dig Liver Dis* 2000;32(8):703-7.
74. Ferenci P, Stauber R, Steindl-Munda P, Gschwantler M, Fickert P, Datz C, et al. Treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon with high-dose interferon alpha with or without ribavirin: final results of a prospective randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(6):699-705.
75. Gerotto M, Sullivan DG, Polyak SJ, Chemello L, Cavalletto L, Pontisso P, et al. Effect of retreatment with interferon alone or interferon plus ribavirin on hepatitis C virus quasispecies diversification in nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J Virol* 1999;73(9):7241-7.

76. Milella M, Santantonio T, Pietromatera G, Maselli R, Casalino C, Mariano N, et al. Retreatment of non-responder or relapser chronic hepatitis C patients with interferon plus ribavirin vs interferon alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(3):211-5.
77. Pol S, Couzigou P, Bourlière M, Abergel A, Combis JM, Larrey D, et al. A randomized trial of ribavirin and interferon-alpha vs. interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. *J Hepatol* 1999;31(1):1-7.
78. Scotto G, Fazio V, Tantimonaco G. Pilot study of a short course of ribavirin and alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C not responding to alpha-interferon alone. *Ital J Gastroenterol* 1996;28(9):505-11.
79. Shiffman ML, Hofmann CM, Gabbay J, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C in patients who failed interferon monotherapy: effects of higher doses of interferon and ribavirin combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2928-35.
80. Sostegni R, Ghisetti V, Pittaluga F, Marchiaro G, Rocca G, Borghesio E, et al. Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alfa-n3 in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;28(2):341-6.
81. Toccaceli F, Grimaldi M, Rosati S, Palazzini E, Laghi V. Ribavirin plus human leucocyte interferon alpha for the treatment of interferon resistant chronic hepatitis C: a controlled trial. *Hepatol Res* 1997;8:106-12.
82. Tripi S, Di Gaetano G, Soresi M, Cartabellotta F, Vassallo R, Carroccio A, et al. Interferon-alpha alone versus interferon-alpha plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C not responding to previous interferon-alpha treatment. *BioDrugs* 2000;13(4):299-304.
83. Chapman BA, Stace NH, Edgar CL, Bartlett SE, Frampton CM, Scahill SL, et al. Interferon-alpha2a/ribavirin versus interferon-alpha2a alone for the retreatment of hepatitis C patients who relapse after a standard course of interferon. *N Z Med J* 2001;114(1128):103-4.
84. Berg T, Hoffmann RM, Teuber G, Leifeld L, Lafrenz M, Baumgarten R, et al. Efficacy of a short-term ribavirin plus interferon alpha combination therapy followed by interferon alpha alone in previously untreated patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. *Liver* 2000;20(6):427-36.
85. Cavalletto L, Chemello L, Donada C, Casarin P, Belussi F, Bernardinello E, et al. The pattern of response to interferon alpha (alpha-IFN) predicts sustained response to a 6-month alpha-IFN and ribavirin retreatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(1):128-34.
86. Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. *J Hepatol* 1995;23 Suppl 2:13-6.
87. Salmerón J, Ruiz-Extremuera A, Torres C, Rodríguez-Ramos L, Lavín I, Quintero D, et al. Interferon versus ribavirin plus interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: a randomized trial. *Liver* 1999;19(4):275-80.
88. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Silini E, Vicari F, Idéo G. Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. *J Viral Hepat* 1997;4(3):185-91.
89. Khakoo S, Glue P, Grellier L, Wells B, Bell A, Dash C, et al. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(6):563-70.

90. Koshy A, Marcellin P, Martinot M, Mada JP. Improved response to ribavirin interferon combination compared with interferon alone in patients with type 4 chronic hepatitis C without cirrhosis. *Liver* 2000;20(4):335-9.
91. Antiviral Drugs Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. *An update on the approval of BLA 103949/5002, PEG-Intron™ (peginterferon alfa-2b) powder for Injection, indicated for use alone or in combination with Rebetol (ribavirin, USP) for the treatment of chronic hepatitis C in patients with compensated liver disease who have not been previously treated with interferon alpha and are at least 18 years of age: summary of the clinical review* [FDA briefing information]. Bethesda (MD): The Committee; 2002 Nov 14. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3819b1_03_FDA-Clinical%20review.PDF.
92. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C--relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999;19 Suppl 1:67-75.
93. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000;356(9237):1228-31.
94. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285(4):437-43.
95. Lexchin J. Hear no secrets, see no secrets, speak no secrets: secrecy in the Canadian drug approval system. *Int J Health Serv* 1999;29(1):167-78.
96. Juni P, Sterchi R, Dieppe P. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Problems compromise review's validity. *BMJ* 2003;326(7384):334.
97. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002;167(10):1131-7.
98. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(6):1711-9.
99. Cawthorne CH, Rudat KR, Burton MS, Brown KE, Luxon BA, Janney CG, et al. Limited success of HCV antiviral therapy in United States veterans. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):149-55.
100. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136(4):288-92.
101. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
102. Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
103. Koretz RL. Hepatitis C--the case against treatment. *Eur J Surg Suppl* 2001;(586):34-9.

Annexe 1 : Recherche documentaire dans PubMed pour relever des essais cliniques randomisés sur le traitement médicamenteux de l'hépatite C

| |
|--|
| <p>Legend:</p> <p>In PubMed:</p> <p>[MeSH] = Medical Subject Headings, i.e. controlled subject vocabulary</p> <p>[Title/Abstract Word] = Word occurs in the title or abstract field of the record</p> <p>dt = drug therapy of a disease</p> <p>In Dialog[®]</p> <p>de = descriptor, ie. Medical Subject Heading (a controlled, thesaurus term)</p> <p>dt = subheading for “drug therapy” of a disease</p> <p>ae = subheading for “adverse effects”</p> <p>to = subheading for “toxicity”</p> <p>ti = title (i.e. word has to occur in title field of the bibliographic record)</p> <p>ab = abstract (ie word has to occur in abstract field of bibliographic record)</p> <p>! = explode; picks up narrower terms as well, i.e. terms which are conceptually subsets of a broader term.</p> <p>() = words must be adjacent</p> <p>(w2) = words within the same field are within 2 words of each other</p> <p>? = truncation symbol</p> |
|--|

| BASES DE DONNÉES | LIMITES | MOTS-CLÉS |
|-------------------------|---------------------------|--|
| PubMed | Performed August 21, 2001 | <ol style="list-style-type: none"> 1. hepatitis C, chronic/dt [MeSH term] 2. (clinical trials OR comparative study OR double-blind method OR random allocation) [MeSH term] 3. (clinical trial OR clinical trials OR random OR randomized OR randomised OR controlled trial OR controlled trials OR controlled clinical trials OR controlled clinical trial OR multicenter trial OR multicenter trials OR multicentre trial OR multicentre trials OR multi center trial OR multi center trials OR multi centre trial OR mutli centre trials OR meta analysis OR meta analyses OR metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR research integration OR research overview OR research overviews OR quantitative review OR quantitative |

| | | |
|--|---------------|---|
| | | <p>reviews OR quantitative overview OR quantitative overviews OR methodologic overview OR methodologic overviews OR methodologic review OR methodologic reviews OR systematic review OR systematic reviews OR integrative research OR quantitative synthesis OR comparative study OR comparative studies OR rct OR rcts OR single blind OR single blinded OR double blind OR double blinded OR triple blind OR triple blinded OR prospective study OR prospective studies OR retrospective study OR retrospective studies OR dummy OR sham OR treble blind OR treble blinded) [Title/Abstract word]</p> <p>4. 1 AND (2 OR 3)</p> <p>5. (IFN alfa-2a OR ribavirin){MeSH terms}</p> <p>6. {IFN-a OR IFN alfa 2a OR ribavirin OR (PEG AND intron} OR roferon a OR infergen OR pegasys} [Title/Abstract words]</p> <p>7. 1 AND (2 OR 3) AND (5 OR 6)</p> <p>** No hits for IFN-a-NE OR IFN-a-SB OR pegylated IFN alfa-2a OR PEG Intron OR PEG-IFN-a-2B OR rebetrol as title/abstract words</p> |
| Cochrane Collaboration and Update Software) Cochrane Library on CD-ROM | 2001, Issue 2 | <p>1. hepatitis C, chronic [MeSH]= 163</p> <p>Database of Reviews of Effectiveness = 3 (Abstracts of quality assessed systematic reviews) Controlled Clinical Trials Register = 146 References Health Technology Assessment Database = 2 abstracts (INAHTA or other healthcare technology agency) NHS Economic Evaluation Database = 12 (Abstracts of economic evaluation of health care interventions)</p> |
| “CCOHTA HTA Checklist” | August 2001 | Websites of health technology assessment and other agencies, specialized databases (NHS Centre for Reviews and Dissemination, trial registries, etc.) |

Annexe 2 : Recherche documentaire axée sur l'innocuité

| BASES DE DONNÉES | LIMITES | MOTS-CLÉS |
|--|---|--|
| Dialog [®] OneSearch [®] MEDLINE [®] (File 155) TOXLINE [®] (File 156) | 1992+ (Performed March 12, 2002) | <ol style="list-style-type: none"> 1. IFN-alpha!(l)ae,to 2. ribavirin/ae,to 3. Set 1 AND Set 2 4. IFN-alpha! AND ribavirin/de 5. [adverse(w)drug()event? OR adverse(w)event? OR safety OR safe OR morbidity OR mortality]/ti,ab OR mortality! OR fatal outcome/de OR morbidity/de OR safety! 6. Set 4 AND Set 5 7. [IFN(w)a OR IFN(w)alfa OR IFN(w)alpha OR roferon]/ti,ab 8. [rebetol OR ribavirin]/ti,ab 9. Set 5 AND Set 7 AND Set 8 10. rebetron/ti,ab AND Set 5 11. Set 3 OR Set 6 OR Set 9 OR Set 10 12. hepatitis c, chronic/de 13. chronic(w)hepatitis(w)c/ti,ab 14. Set 12 OR Set 13 15. Set 11 AND Set 14 16. dt = (clinical trial OR clinical trial, phase i OR clinical trial, phase ii OR clinical trial, phase iii OR clinical trial, phase iv OR meta-analysis OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR multicenter study OR review OR review literature OR review, multicase OR review of reported cases) 17. clinical trials! OR review literature! OR cohort studies!) 18. (double-blind method OR random allocation OR meta-analysis)/de 19. [(random? OR controlled()trial? OR controlled()clinical() trial? OR clinical()trial? OR double()blind?]/ti,ab 20. (multicent? trial? OR multi cent? trial? OR meta analy? OR metaanaly? OR meta-analysis)/ti,ab 21. [research()integration OR research()overview? OR quantitative()review? OR quantitative()overview? OR methodologic() review? OR methodologic()overview?]/ti,ab |

| | |
|------------------|--|
| | <p>22. [systematic()overview? OR systematic()review? OR integrative()research OR quantitative()synthesis OR comparative()stud? OR prospective()stud? OR retrospective()stud? OR single()blind? OR triple()blind? OR treble()blind? OR dummy OR sham OR rct? OR case(w)control?(w)series OR case(w)control?(w)stud? OR case(w)series OR case(w)cohort? OR observational(w) cohort?)]/ti,ab</p> <p>23. Set 16:22</p> <p>24. Set 15 AND Set 23</p> <p>25. Set 24/1992:2002</p> <p>26. Set 25 from 155</p> <p>27. Set 25 from 156</p> |
| EMBASE (File 72) | <p>28. IFN alpha(l)ae,to OR IFN alpha 2a(l)ae,to OR IFN alpha 2b(l)ae,to</p> <p>29. ribavirin(l)ae,to</p> <p>30. Set 28 AND Set 29</p> <p>31. (IFN alpha OR IFN alpha 2a OR IFN alpha 2b) AND ribarivin/de</p> <p>32. (drug safety OR morbidity OR mortality OR drug fatality OR fatality OR drug toxicity)/de OR [adverse(w)drug()event? OR adverse(w)event? OR safety OR safe OR morbidity OR mortality]/ti,ab</p> <p>33. Set 31 AND Set 32</p> <p>34. [IFN(w)a OR IFN(w)alfa OR IFN(w)alpha OR roferon]/ti,ab</p> <p>35. [rebetol OR ribavirin]/ti,ab</p> <p>36. Set 34 AND Set 35 AND Set 32</p> <p>37. (rebetron/ti,ab OR rebetron/de OR tn=rebetron) AND Set 32</p> <p>38. Set 30 OR Set 33 OR Set 36 OR Set 37</p> <p>39. hepatitis c/de AND chronic disease/de</p> <p>40. Set 39 OR Set 13</p> <p>41. Set 38 AND Set 40</p> <p>42. controlled study! OR (comparative study OR randomized controlled trial OR prospective study OR retrospective study OR meta analysis OR clinical trial OR multicenter study OR phase 1 clinical trial OR phase 2 clinical trial OR phase 3 clinical trial OR phase 4 clinical trial OR case control study OR cohort analysis OR double blind</p> |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | | <p>procedure OR single blind procedure)/de</p> <p>43. Set 42 OR Set 19 OR Set 20 OR Set 21 OR Set 22</p> <p>44. Set 41 AND Set 43</p> <p>45. Set 44/1992:2002</p> <p>46. Set 45 from 72</p> |
| Biosis Previews® (File 5) | | <p>47. [IFN(w)alfa OR IFN(w)alpha OR IFN(w)a OR roferon]/ti,ab</p> <p>48. ribavirin/na OR ribavirin/de OR ribavirin/ti,ab OR rebetol/ti,ab</p> <p>49. Set 47 AND Set 48</p> <p>50. rebetron/na OR rebetron/ti,ab</p> <p>51. Set 49 OR Set 50</p> <p>52. (adverse drug reactions OR adverse drug effects OR safety OR drug safety OR morbidity OR morbidity rate/de</p> <p>53. adverse(w)drug()event? OR adverse(w)event? OR safety OR safe OR morbidity OR mortality OR fatality OR fatal(w)outcome?]/ti,ab</p> <p>54. Set 52 OR Set 53</p> <p>55. Set 51 AND Set 54</p> <p>56. (chronic hepatitis c OR chronic hepatitis c infection OR chronic hepatitis c virus infection)/de OR chronic()hepatitis()c/ti,ab</p> <p>57. Set 55 AND Set 56</p> <p>58. clinical trial OR randomized trial OR prospective study OR randomized controlled trial OR multicenter study OR randomized clinical trial OR case-control study)/de</p> <p>59. Set 58 OR Set 19 OR Set 20 OR Set 21 OR Set 22</p> <p>60. Set 57 AND Set 59</p> <p>61. Set 60/1992:2002</p> <p>62. Set 61 from 5</p> |
| | | 63. Set 26 OR Set 27 OR Set 46 OR Set 62 |
| | | 64. Rd (Reduce duplicates) Set 63 = 132 unique references |
| | | 65. Type Set 64/all from 155, 156, 72, 5 |

Annexe 3 : Fiche d'extraction des données en vue de l'estimation directe des paramètres d'intérêt des comptes rendus d'essai

Une fiche par compte rendu

Date _____

Initiales de l'examineur _____

Numéro de *Reference Manager* _____

Titre de l'étude _____

Autres sources de référence ou essais cliniques en rapport avec cette étude _____

| Renseignements précis sur le suivi | | | |
|--|--------------|--|--|
| Groupes d'intervention | | | |
| Nombre de participants | sélectionnés | | |
| | admissibles | | |
| | randomisés | | |
| | évaluables | | |
| Nombre de participants suivis à la fin de l'étude | | | |
| Motifs de l'absence de suivi (total) | | | |
| Évaluation ou visite manquée | | | |
| Perte de vue au suivi | | | |
| À la demande du patient | | | |
| Inobservance du protocole | | | |
| Non-respect évident des critères de sélection ou d'exclusion | | | |
| Autre (à l'exclusion du décès) | | | |
| Décès | | | |

| Résultats | | | |
|--|--|--|--|
| Groupes d'intervention | | | |
| Nombre (en intention de traitement) | | | |
| Nombre de décès | | | |
| Nombre de participants éprouvant un IIG* | | | |
| Nombre d'IIG† | | | |
| Nombre de participants ayant cessé le traitement pour cause d'effets indésirables† | | | |
| Nombre total de patients présentant un effet indésirable† | | | |
| Nombre total d'effets indésirables† | | | |
| Nombre d'effets indésirables déterminés en laboratoire† | | | |

*peu importe s'ils sont reliés au traitement; englobent les décès et les abandons de traitement ou retraits de l'étude pour cause d'IIG; †peu importe s'ils sont reliés au traitement.

Annexe 4 : Caractéristiques des ECR sélectionnés aux fins de l'étude

| Essai, lieu, structure, nombre de participants | Antécédents relatifs à l'IFN | Caractéristiques des participants | Comparateurs pertinents | Durée du traitement en semaines | Suivi en semaines | Paramètres (mortalité, morbidité, incidents indésirables, qualité de vie) examinés | Autres paramètres | Observations |
|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|--|---|---|
| IFN standard plus ribavirine comparativement à monothérapie par IFN | | | | | | | | |
| Andreone 1999a ⁶⁸ Italie R AVAS n=32 | Pas modification ALAT après 5 mois IFN | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-n3 (6 MU tfs) | 16 | 24 | ACEI | RFT biochimique (ALAT); RFT virologique; paramètre composite formé des deux | Étude pilote comprenant troisième groupe d'intervention (kétoprofène) |
| | | | IFN alpha-n3 (6 MU tfs) plus ribavirine (400 mg bid) | | | | | |
| Andreone 1999b ⁶⁹ Italie R AVAS n=40 | Pas modification ALAT malgré thérapie IFN 6 mois ≥12 mois auparavant | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | IIG, ACEI | RFT biochimique (ALAT); RFT virologique; RBS; RVS | |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine (400 mg bid) | | | | | |
| Ascione ⁴⁰ (résumé) Italie R AVAS n=20 | « Non-répondants » à IFN antérieur | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | | RFT biochimique; RS biochimique | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) pendant 6 mois si RFT |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |
| Barbaro 1998 ⁷⁰ Italie R AVAS MC n=303 | Pas modification ALAT et pas réponse virologique à 12 semaines IFN alpha-2b (>3 mois et <6 mois avant admission) | ARN-VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2b (6 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI quantifiés | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Rechuteurs exclus |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|---|--|----|----|--------------|---|---|
| Barbaro 1999 ³⁹ Italie R AVAS MC n=400 | Pas modification ALAT et pas RFT virologique par suite de 24 semaines IFN 3 MU (>3 mois et <6 mois avant admission) ou RFT suivie de rechute <12 semaines après traitement | ARN-VHC+, biopsie+ | IFN alpha-2b (6 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI décrits | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques, histologie | Rechuteurs et non-répondants stratifiés en deux groupes |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Barbaro 2000 ⁵⁹ Italie R AVAS MC n=428 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ (dans l'année), ALAT élevée | IFN alpha-2b (3 MU tfs) | 48 | 24 | IIG décrits | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | 24 | | | | |
| Bell ⁷¹ Norvège R AVAS MC n=53 | Pas RVS après 24 semaines IFN alpha-2a (3 MU tfs x 24 semaines ou 6 MU tfs x 12 semaines, puis 3 MU tfs x 3 semaines) ≥12 mois auparavant | ARN-VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2a (4,5 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Rechuteurs et non-répondants stratifiés |
| | | | IFN alpha-2a (4,5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---|---|----|----|------|--|---|
| Bellobuono 1997 ⁸⁸ Italie R AVAS n=48 | Pas modification ou rechute ALAT après une ou deux cures de IFN alpha-2a, IFN alpha-2b, IFN alpha-n ou IFN alpha-n3 | VHC+, ALAT élevée ≤6 mois avant essai | IFN alpha-n3 (3 MU tfs <60 kg ou 6 MU tfs ≥60 kg) | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Rechuteurs et non-répondants stratifiés |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs <60 kg ou 6 MU tfs ≥60 kg) plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg à 600 mg bid) | | | | | |
| Bellobuono 1999 ⁵⁵ Italie R AVAS n=60 | Rechuteurs à IFN alpha | ARN-VHC+, ALAT élevée biopsie+ | IFN alpha-2b (5 MU tfs) | 48 | 24 | | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b (5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg à 600 mg bid) | | | | | |
| Bellobuono 2000 ⁷² Italie R AVAS n=48 | Pas de réponse à 4 semaines IFN alpha-2b (3 MU tfs) | ARN-VHC+, biopsie+, ALAT élevée (>1,5 x normale) | IFN alpha-2b (6 MU tfs) | 44 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |
| Berg ⁴¹ (résumé) Allemagne R AVAS n=64 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ | IFN alpha (6 MU tfs) | 12 | | | RFT virologique, cinétique virale | Étude cinétique |
| | | | IFN alpha (6 MU tfs) plus ribavirine (14 mg/kg/jour) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---|---|-----------------------------|----|------|--|---|
| Berg 2000 ⁸⁴ Allemagne R AVAS MC n=185 | Patients naïfs sans RFT virologique après 12 semaines IFN alpha (6 MU tfs) ou IFN alpha (6 MU tfs) plus ribavirine (14 mg/kg/jour) | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN (3 MU tfs) | 40 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | |
| | | | Pas de traitement | | | | | |
| Bresci ⁷³ Italie R AVAS n=100 | Pas modification ALAT et pas de réponse virologique après 16 semaines IFN alpha-2b (3 MU tfs) | VHC+, biopsie+, ALAT élevée ≤6 mois avant essai | IFN alpha (6 MU tfs) | 24 | 48 | | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Seule la cessation pour cause d'anémie est rapportée |
| | | | IFN alpha (6 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Brillanti ⁸⁶ Italie R AVAS n=30 | Pas modification ALAT et RFT virologique par suite de 24 semaines IFN alpha-n3 (3 MU tfs) ≥12 mois auparavant ou RFT suivie rechute <12 semaines après traitement ≥12 mois auparavant | VHC+, biopsie+, ALAT élevée, pas anticorps à IFN | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Répondants et rechuteurs stratifiés |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine 400 mg bid | | | | | |
| Bugliescu ⁴² (résumé) Roumanie R AVAS n=38 | « Non- répondants » et « rechuteurs » à thérapie antérieure par IFN | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha (3 MU tfs) | IFN : 48 | | | RFT biochimique (ALAT), virologique et histologique | |
| | | | IFN alpha (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | IFN : 48 ribavirine : 24 | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|---|---|--|----|----|-----------|--|--|
| Caremani ⁴³ (résumé) Italie R AVAS n=36 | Rechute après 48 semaines IFN alpha-2b ou IFN alpha-n (3 MU tfs) | Biopsie+, « hépatite chronique C » | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | | RS virologique et biochimique (composite), histologie | |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine 80 mg par jour | | | | | |
| Cavalletto ⁸⁵ Italie R AVAS n=100 | Pas ALAT et RFT virologique après au moins 24 semaines IFN alpha (3 MU tfs) ≥8 mois auparavant ou RFT suivie rechute ALAT après cessation du traitement | Pas RFT ALAT après 8 semaines IFN alpha (6 MU tfs) | IFN alpha-n (3 MU tfs) | 24 | 24 | | RFT et RS biochimiques (ALAT) et virologiques | Quatre comparaisons randomisées |
| | | | IFN alpha-n (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Chapman ⁸³ R.-U. R AVAS MC n=32 | Rechute ALAT (1,5 x limite supérieure) et virologique après 24 semaines IFN alpha (3 MU tfs) | Biopsie+, VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2a (6 MU tfs) suivi de IFN alpha-2a (3 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RS biochimique et virologique | Stratifié en fonction de la cirrhose |
| | | | IFN alpha-2a (3 MU tfs) plus ribavirine (1 000 mg par jour) | | | | | |
| Chemello ⁶⁰ Italie R AVAS n=30 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 48 | IIG, ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | Troisième groupe d'intervention « ribavirine seulement » |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine 15 mg/kg/jour | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|--|----|-------------------------|---|---|
| Davis ³⁷ International (France, Allemagne, Espagne, É.-U.) R DI MC n=345 | Rechute ALAT dans les 12 mois de >20 semaines mais ≤72 semaines IFN alpha-2a, IFN alpha-2b ou IFN alpha-n1 (3 MU à 6 MU tfs) | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus placebo | 24 | 24 | Mortalité, IIG, ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques, histologie | Étude sur la « rechute » parrainée par l'industrie, qualité méthodologique élevée |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| de Lédighen ⁴⁴ (résumé) France R AVAS MC n=390 | « Non- répondants » à thérapie antérieure IFN | ARN-VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2b (6 MU tfs, puis 3 MU tfs) | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines | | | RT biochimique et virologique à 12 semaines | Analyse préliminaire |
| | | | IFN alpha-2b (6 MU tfs, puis 3 MU tfs) plus ribavirine 500 mg bid | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines et ribavirine 48 semaines | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs, puis 3 MU tfs) plus ribavirine 500 mg bid | 48 | | | | |
| el-Zayadi ⁶¹ Égypte R AVAS n=52 | Naïfs | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2b (3 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS, histologie | Étude du génotype 4 du virus |
| | | | IFN alpha-2b plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|--|----|----|------|---------------------------------------|---|
| Ferenci ⁷⁴ Autriche R AVAS MC n=157 | Pas modification ALAT et pas de réponse virologique à 12 semaines IFN alpha-2b (5 MU tfs) | ARN-VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2b (5 MU dfs, puis 10 MU dfs si pas réponse virologique à 12 semaines) | 24 | 24 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS | |
| | | | IFN alpha-2b (5 MU dfs, puis 10 MU dfs si pas réponse virologique à 12 semaines) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Gerotto ⁷⁵ Italie R AVAS n=15 | « Pas de réponse soutenue » à monothérapie IFN et seconde cure en monothérapie ou bithérapie par IFN et ribavirine. Tous soumis à IFN alpha pendant 2 mois auparavant. | | IFN alpha (6 MU tfs) | 24 | | | RFT virologique | Tous les patients : génotype 1a ou génotype 1b du VHC; une analyse génotypique plus qu'une étude sur l'efficacité clinique. |
| | | | IFN alpha (6 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Gross ⁴⁵ (résumé) É.-U. R DI MC n=69 | Naïfs | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ dans les 2 ans | IFN alpha-2b (5 MU tfs) plus placebo | 24 | | ACEI | RFT biochimique et virologique | Résultats préliminaires : patients présentant résistance à 24 semaines poursuivent le traitement pendant 28 semaines. |
| | | | IFN alpha-2b (5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---|--|----|----|--------------------|---------------------------------------|---|
| Khakoo ⁸⁹ R.-U. R AVAS n=24 | Naïfs ou rechute par suite de traitement IFN antérieur | ARN-VHC+, ALAT élevée (le cas échéant), biopsie+ (récente) | IFN alpha-2b (3 MU ufs première semaine, puis tfs) | 6 | 4 | ACEI | RFT biochimique et virologique | Étude pharmaco- cinétique : troisième groupe d'intervention « ribavirine seulement »; information absente sur nombre de naïfs comparativement à nombre de rechuteurs dans chaque groupe, quoique plupart des patients jamais traités par IFN. |
| | | | IFN alpha-2b plus ribavirine 600 mg | | | | | |
| Koshy ⁹⁰ Koweït R AVAS n=112 | PI | ARN-VHC+, ALAT élevée (>1,5 x limite supérieure), biopsie+ sans cirrhose | IFN alpha-2b (5 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS | Génotype 4 du VHC |
| | | | IFN alpha-2b (5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Lai ⁶² Taiwan R AVAS n=60 | Naïfs | Anti-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2a (3 MU tfs) | 24 | 96 | Mortalité, ACEI | RFT biochimique et virologique, RS | |
| | | | IFN alpha-2a (3 MU tfs) plus ribavirine 400 mg tid | | | | | |
| Mangia ⁶³ (résumé) Italie R AVAS n=200 | Naïfs | ALAT élevée pendant 6 mois, ARN-VHC+, biopsie+ dans les 6 mois | IFN alpha (5 MU tfs) | 48 | 24 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS | Publié sous forme de résumé auparavant |
| | | | IFN alpha (5 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|---|---|---|----|----|------|--|--|
| Marcellin ⁴⁶ (résumé) France R I MC n=100 | Rechute après 24 à 48 semaines IFN alpha (3 MU tfs) | | IFN alpha-2a (4,5 MU tfs) plus placebo | 24 | 24 | | RFT virologique et RS | |
| | | | IFN alpha-2a (4,5 MU tfs) plus ribavirine 500 mg bid | | | | | |
| McHutchinson ⁶⁴ É.-U. R DI MC n=912 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ dans l'année, ALAT élevée pendant 6 mois | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus placebo | 48 | 24 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS, histologie | Données supplémentaires disponibles |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | 24 | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid >75 kg, 600 mg bid >75 kg) | 48 | | | | |
| Milella ⁷⁶ Italie R AVAS n=88 | Pas réponse ou rechute après au moins 6 mois IFN alpha 6 MU tfs ≥6 mois et ≤12 mois avant admission | ARN-VHC+, ALAT élevée pendant 6 mois, biopsie+ dans les 6 mois, pas atc contre IFN | IFN alpha-n (6 MU tfs) | 24 | 48 | ACEI | RFT biochimique et virologique, RS | |
| | | | IFN alpha-n (6 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |
| Nunes ⁴⁷ (résumé) É.-U. R DI n=122 | « Non- répondants » et « rechuteurs » chez qui « monothérapie IFN a échoué ». | | IFN alpha (3 MU tfs) | 8 | | | RFT virologique | Après 6 mois se prolonge en analyse ouverte en chassé- croisé. |
| | | | IFN alpha (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid) | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------------|---|---|----|------|--|------------------------------|
| Pawlotsky ⁴⁸ (résumé) Israël, France, É.-U. R AVAS n=28 | PI | VHC-1b+ | Pas de traitement | 12 | | | Taux d'ARN-VHC | Étude de la cinétique du VHC |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU ufj) | | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) | | | | | |
| Pol 1999 ⁷⁷ France R AVAS MC n=126 | Pas réponse ALAT ou virologique à ≥12 semaines IFN alpha-2a ou IFN alpha-2b | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2b (6 MU tfs, puis 3 MU tfs) | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b (6 MU tfs, puis 3 MU tfs) précédé de 8 semaines ribavirine 500 mg bid suivies de 8 autres semaines ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines ribavirine 16 semaines comme indiqué | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------------|--|--|----|------|--|--------------------------------------|
| Pol 2000 ⁶⁵ France R AVAS MC n=346 | Naïfs | VHC-1b+ | IFN alpha-2b 6 MU tfs, suivi de 3 MU tfs | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b 10 MU tfs, suivi de 6 MU tfs | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines | | | | |
| | | | IFN alpha-2b 6 MU tfs, suivi d'IFN 3 MU tfs plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | IFN dose élevée x 24 semaines, puis IFN faible dose x 24 semaines, ribavirine : stratifiée semaines 16, 24 et 48 | | | | |
| Portal ⁴⁹ (résumé) France R AVAS MC n=297 | « Rechuteurs » à thérapie IFN antérieure qui ont ensuite répondu à 24 semaines de traitement | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2b 6 MU tfs, puis 3 MU tfs | 24 semaines +24 semaines | 24 | | RFT et RS biochimiques et virologiques | Stratifiés selon la virémie initiale |
| | | | IFN alpha-2b 6 MU tfs, puis 3 MU tfs plus ribavirine 600 mg par jour | IFN 24 semaines +24 semaines, ribavirine 24 semaines | | | | |
| | | | IFN alpha-2b 6 MU tfs, puis 3 MU tfs plus ribavirine 600 mg par jour | IFN 24 semaines +24 semaines, ribavirine 48 semaines | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---|---|----|----|------|---|----------------------------|
| Poynard ⁶⁶ International (France, Canada, Allemagne, Suède, Italie, R.-U., Australie, Israël, Grèce, Suisse, Portugal, Espagne) R I MC n=832 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ dans les 12 mois, ALAT élevée pendant 6 mois | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus placebo | 48 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques, histologie | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | 24 | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | 48 | | | | |
| Reichard ⁶⁷ Suède R DI MC n=100 | Naïfs | ARN-VHC+, biopsie+ dans les 12 mois, ALAT élevée pendant 6 mois | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus placebo | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques, histologie | Étude de qualité élevée |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Ricchiuti ⁵⁰ (résumé) Italie R AVAS n=50 | Naïfs, IFN alpha-2b 6 MU tfs pendant x 4 semaines avant admission | « Hépatite chronique C » | IFN alpha-2b (6 MU tfs) | 20 | | | RFT biochimique et virologique | |
| | | | IFN alpha-2b (6 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Salmerón ⁸⁷ Espagne R AVAS n=62 | Rechuteurs (réponse ALAT à la fin du traitement mais élévation durant suivi) ou non- répondants (pas normalisation ALAT) à IFN | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-2b (3 MU tfs) | 24 | 72 | | RFT et RS biochimiques et virologiques | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine 600 mg par jour | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|---|--|--|-----|-----|--|--|
| Sarin ⁵¹ (résumé) Inde R UN n=22 | PI | « Hépatite chronique », biopsie+ | IFN alpha-2b 3 MU tfs | 48 semaines | 24 | IIG | RFT et RS biochimiques et virologiques | Cirrhose dans tous les cas; patients atteints de cirrhose sans lien avec HCC randomisés également. |
| | | | IFN alpha-2b 3 MU tfs plus ribavirine 400 à 600 mg bid | IFN 48 semaines, ribavirine 24 semaines | | | | |
| Scotto ⁷⁸ Italie R AVAS n=20 | Non-répondants (pas normalisation ALAT) à IFN alpha-2b (3 MU tfs x 24 semaines) au moins 12 mois auparavant | Anti-VHC, ALAT élevée (augmentation facteur 5 ≥6 mois), biopsie+ | IFN alpha-n (3 MU tfs) i.m. | 24 | 24 | | RFT et RS biochimiques et virologiques | Selon le titre, il s'agit d'une « étude pilote » |
| | | | IFN alpha-n (3 MU tfs) i.m. plus ribavirine 800 mg par jour pendant 8 semaines, puis IFN alpha-n (3 MU tfs) i.m. pendant 16 semaines | 24 | | | | |
| Shiffman ⁷⁹ É.-U. R AVAS MC n=140 | Non-répondants (ARN-VHC+ dans les 2 semaines de la fin de la dernière cure; si ARN- VHC inconnu, pas réponse ALAT pendant ou à la fin du traitement) à ≥3 mois et ≤18 mois IFN alpha-2b (maximum 3 MU tfs), IFN alpha-2a (maximum 6 MU tfs) ou IFN alphacon-1 (9 mcg tfs) | ARN-VHC+, ALAT élevée | IFN alpha-2b 5 MU tfs | 12 | N/D | | RFT biochimique et virologique | L'étude s'efforce d'évaluer diverses « stratégies » thérapeutiques, mais ne permet pas d'évaluer le lien de causalité ou d'établir des comparaisons simples vu que la randomisation ne tient plus après 12 semaines |
| IFN alpha-2b 3 MU tfs plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--|--|---|----|----|------|---|---|
| Sostegni ⁸⁰ Italie R AVAS n=96 | Non-répondants (pas réponse ALAT ou virologique) à ≥12 semaines IFN alpha 3 MU tfs | ARN-VHC+, biopsie+, ALAT élevée (>1,5 fois limite supérieure) | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques, histologie | |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine 500 mg bid | 24 | | | | |
| | | | Ribavirine 500 mg bid x 24 semaines suivie d'IFN alpha-n3 (3 MU tfs) x 24 semaines | 48 | | | | |
| Taliani ⁵⁴ (résumé) Italie R AVAS n=52 | Naïfs | « Infection chronique VHC » | IFN alpha (6 MU tfs) | 24 | | | RFT biochimique et virologique | Étude de cinétique virale |
| | | | IFN alpha (3 MU 6 jours/semaine) | | | | | |
| | | | IFN alpha (3 MU 6 jours/semaine) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| Toccacelli ⁸¹ Italie R AVAS n=24 | Non-répondants (pas réponse ALAT à IFN alpha-n3 3 MU tfs pendant 6 mois) | ARN-VHC+, ALAT élevée pendant 6 derniers mois, biopsie+ | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | |
| | | | IFN alpha-n3 (3 MU tfs) plus ribavirine 400 mg bid | | | | | |
| Tripi ⁸² Italie R AVAS MC n=72 | Non-répondants (pas définis) à ≥2 cures IFN alpha-n 6 MU tfs x ≥16 semaines >6 mois avant admission | ARN-VHC+, ALAT élevée, biopsie+ | IFN alpha-n3 (6 MU tfs) | 24 | 24 | ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | Génotype 1a VHC (n=5), 1b (n=50), 2a (n=8) |
| | | | IFN alpha-n3 (6 MU tfs) plus ribavirine 1 200 mg i.m. | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|---|----|--|--|-----------------------------------|---|
| Vandelli ⁵³ (résumé) Italie R AVAS n=98 | Non-répondants à thérapie antérieure (486 MU dose totale d'IFN alpha) | « Hépatite chronique C » | IFN alpha-2b (6 MU par jour) x 4 semaines, puis 6 MU aux deux jours | 48 | | | RFT biochimique et virologique | |
| | | | IFN alpha-2b (6 MU par jour) x 4 semaines, puis 6 MU aux deux jours plus ribavirine 14 mg/kg par jour | | | | | |
| Wood ⁵² (résumé) É.-U. R AVAS n= pas indiqué | Non-répondants (pas RFT virologique à ≥20 semaines d'IFN (3 à 5 MU tfs)) | « Hépatite chronique C » | IFN alpha 10 MU par jour x 10 jours, puis IFN alpha 5 MU par jour x 74 jours, puis 5 MU tfs x 24 semaines | 36 | | | | Analyse préliminaire de 26 patients |
| | | | IFN alpha 10 MU par jour x 10 jours, puis ribavirine 500 mg bid combinée à IFN alpha 5 MU par jour x 74 jours, puis ribavirine 500 mg bid combinée à IFN 5 MU tfs x 24 semaines | | | | | |

IFN standard plus ribavirine comparativement à IFN pégylé plus ribavirine

| | | | | | | | | |
|---|-------|---|--|----|----|--|--|---|
| Manns ⁵⁸ International (Autriche, France, Allemagne, Grèce, Espagne, Suisse, R.-U., É.-U.) R AVAS MC n=1 530 | Naïfs | ARN-VHC+, ALAT élevée (au-dessus de limite supérieure), biopsie+ dans les 12 mois | IFN alpha-2b pégylé (1,5 mcg/kg ufs) plus ribavirine 400 mg bid | 48 | 24 | | RFT et RS biochimiques et virologiques | Renseignements sur mortalité, IIG et ACEI tirés du site Web de la FDA |
| | | | IFN alpha-2b pégylé (1,5 mcg/kg ufs) x 4 semaines, puis IFN alpha-2b pégylé (0,5 mcg/kg ufs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

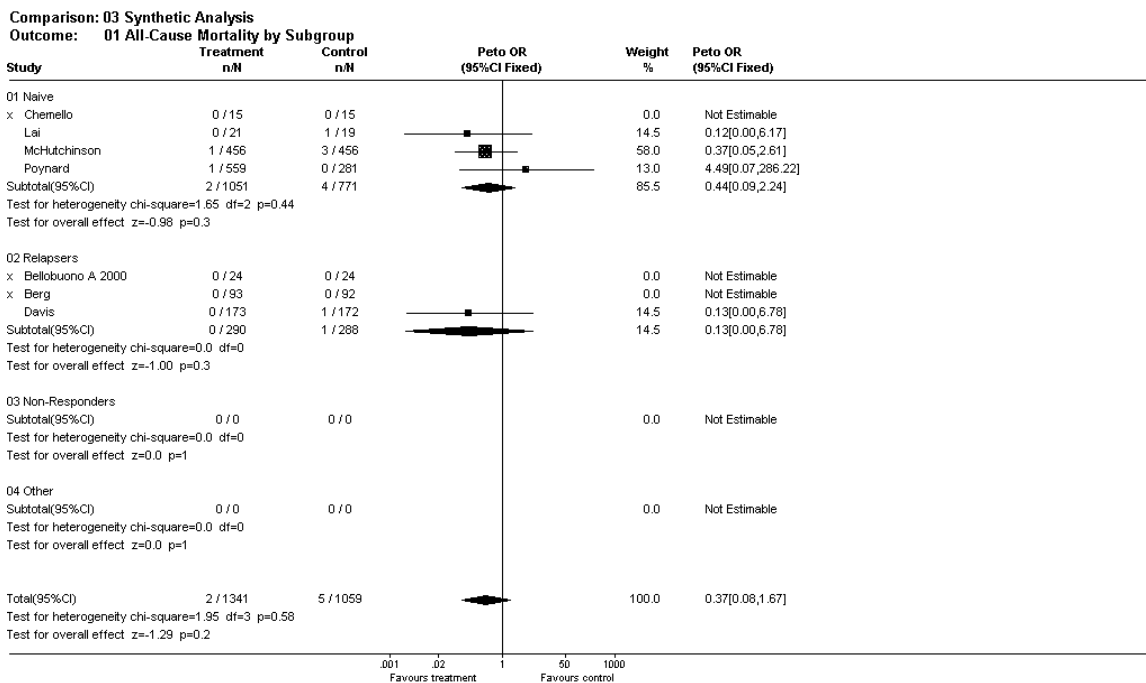
| | | | | | | | | |
|---|-------|---|---|----|----|--------------------|--|---|
| Fried ⁵⁷ International (Australie, Brésil, Allemagne, Italie, Mexique, Espagne, Taïwan, É.-U.) R IP MC n=1 121 | Naïfs | ARN-VHC+, ALAT élevée (au-dessus de limite supérieure), biopsie+ | IFN alpha-2a pégylé (180 mcg ufs) plus placebo | 48 | 24 | Mortalité, ACEI | RFT et RS biochimiques et virologiques | Groupes d'intervention sous placebo et ribavirine à l'insu |
| | | | IFN alpha-2a pégylé (180 mcg ufs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |
| | | | IFN alpha-2b (3 MU tfs) plus ribavirine (500 mg bid <75 kg, 600 mg bid >75 kg) | | | | | |

MU=millions d'unités; tfs=trois fois par semaine; élévation des transaminases (ALAT) définie comme étant au moins deux fois la limite supérieure de la normale à moins d'indication contraire; R=randomisé; AVAS=au vu et au su; MC=multicentrique; IFN alpha-n=IFN naturel; IFN alpha-n3=IFN alpha des leucocytes; RFT=réponse en fin de traitement; ACEI=abandon pour cause d'effets indésirables; RBS=réponse biochimique soutenue; ufj=une fois par jour; atc=anticorps; ufs=une fois par semaine; dfs=deux fois par semaine; PI=pas indiqué; RT=réponse au traitement; bid=deux fois par jour; RVS=réponse virologique soutenue; RS=réponse soutenue; DI=à double insu; N/D=non disponible; IP=à l'insu du patient; mcg=microgramme; i.m.=intramusculaire.

Annexe 5 : Graphiques Forest de la méta-analyse des paramètres

Les décès survenus pendant le traitement ou en période de suivi ont été notés.

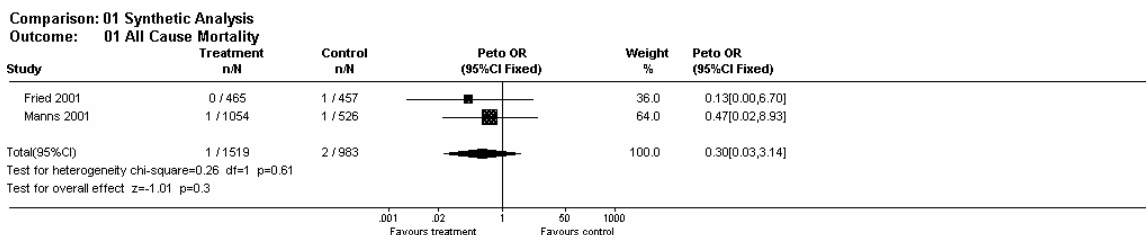
**Figure 1a : Mortalité toutes causes confondues (IIG mortels)
IFN standard plus ribavirine comparativement à monothérapie par IFN**



Comparison: 03 Synthetic Analysis = Comparaison : 03
Analyse de synthèse
Outcome: 01 All-Cause Mortality by Subgroup =
Paramètre : 01 Mortalité toutes causes confondues selon
le sous-groupe
Study = Étude
Treatment = Traitement
Control = Témoin
Peto OR (95% CI Fixed) = RIA de Peto (IC fixe de 95 %)
Weight = Pondération
Naive = Patients naïfs

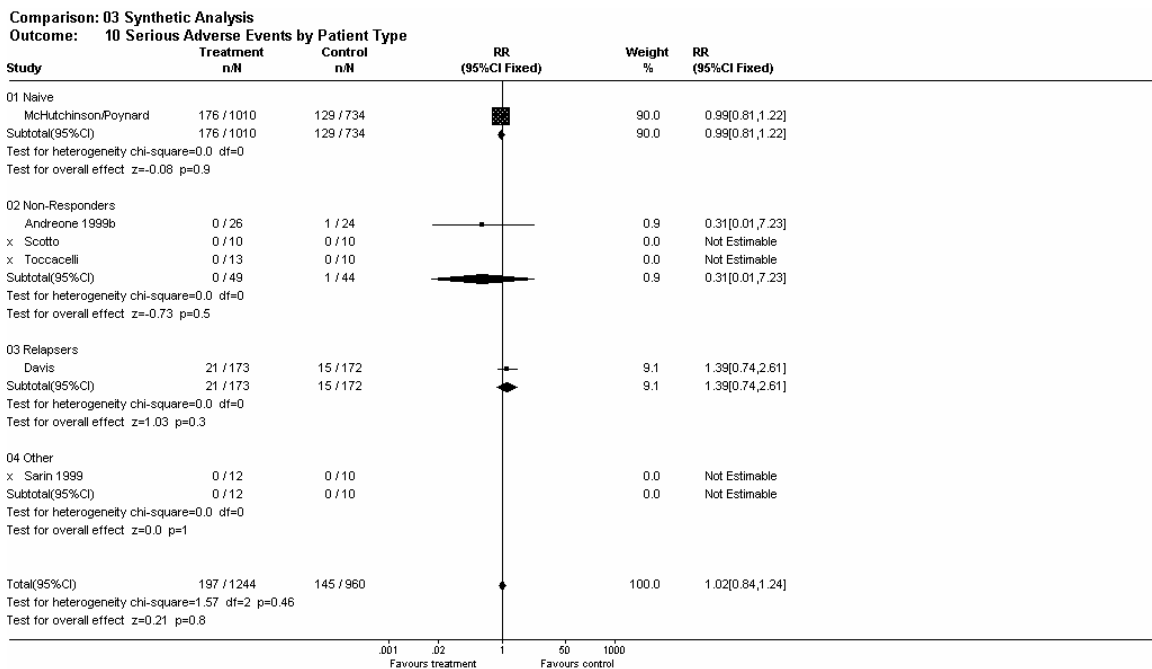
Not Estimable = Estimation impossible
Subtotal (95% CI) = Sous-total (IC de 95 %)
Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
Chi-square = X^2 , df = v
Test for overall effect = Test de l'effet global
Relapsers = Rechuteurs
Non-Responders = Non-répondants
Other = Autre
Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
Favours treatment = En faveur du traitement
Favours control = En faveur du témoin

**Figure 1b : Mortalité toutes causes confondues (IIG mortels)
IFN pégylé plus ribavirine comparativement à IFN plus ribavirine**



Comparison: 01 Synthetic Analysis = Comparaison : 01 Analyse de synthèse
 Outcome: 01 All Cause Mortality = Paramètre : 01 Mortalité toutes causes confondues
 Study = Étude
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 Peto OR (95% CI Fixed) = RIA de Peto (IC fixe de 95 %)
 Weight = Pondération
 Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
 Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
 Chi-square = X^2 , df = v
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

**Figure 2a : Morbidité toutes causes confondues (taux d'IIG non mortels)
 IFN standard plus ribavirine comparativement à monothérapie par IFN**

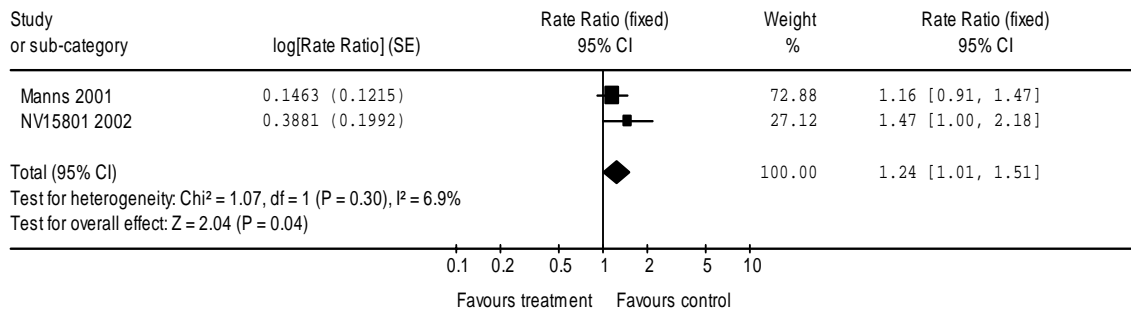


Comparison: 03 Synthetic Analysis = Comparaison : 03
 Analyse de synthèse
 Outcome: 10 Serious Adverse Events by Patient Type =
 Paramètre : 10 Incidents indésirables graves selon le type
 de patients
 Study = Étude
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 RR (95% CI Fixed) = RR (IC fixe de 95 %)
 Weight = Pondération
 Naive = Patients naïfs
 Subtotal (95%CI) = Sous-total (IC de 95 %)

Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
 Chi-square = X^2 , df = v
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Non-Responders = Non-répondants
 Not Estimable = Estimation impossible
 Relapsers = Rechuteurs
 Other = Autre
 Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

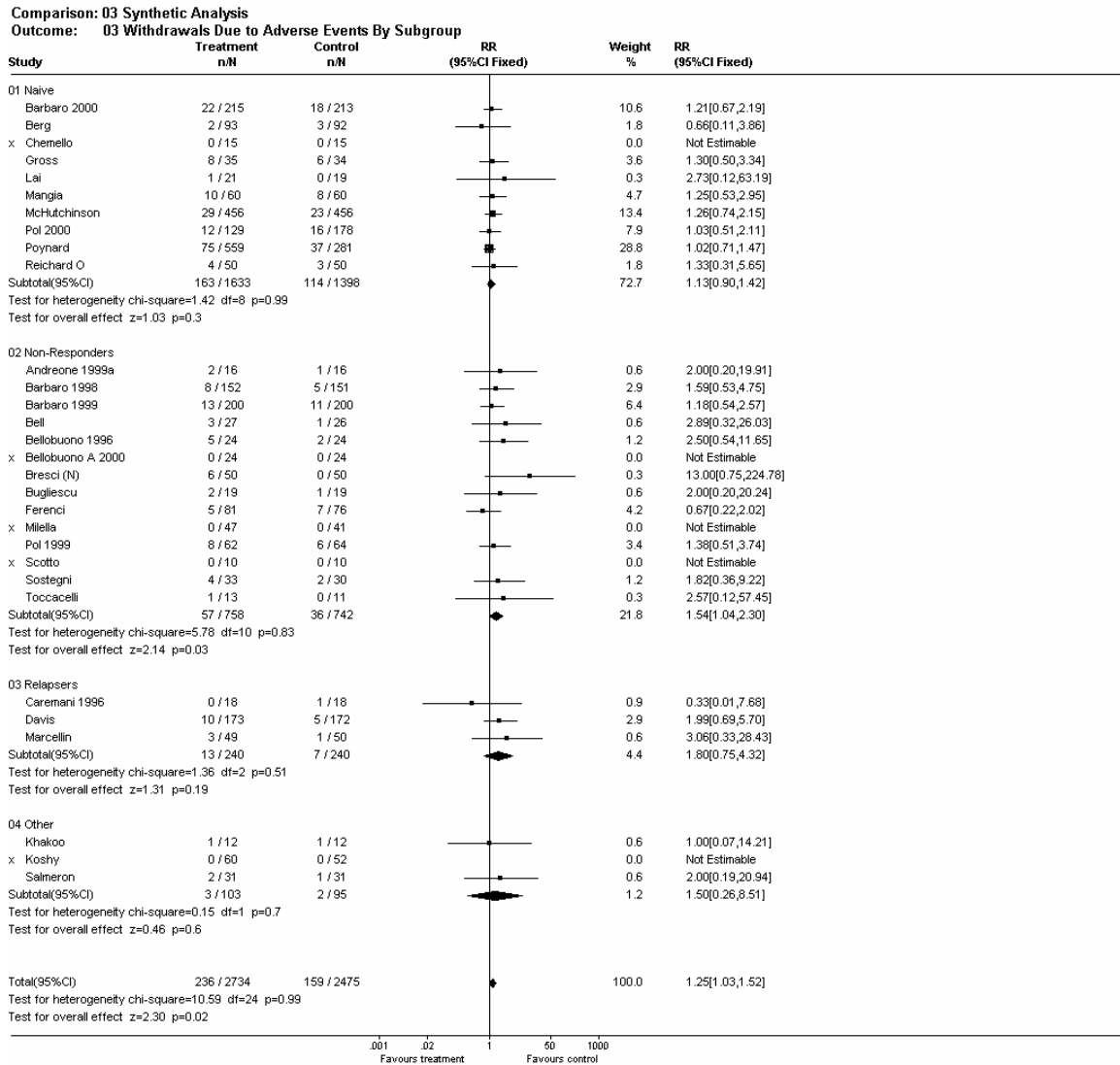
**Figure 2b : Morbidité toutes causes confondues (taux d'IIG non mortels)
IFN pégylé plus ribavirine comparativement à IFN plus ribavirine**

Review: Review of serious adverse event rates
 Comparison: 01 Synthetic Analysis
 Outcome: 02 Serious Adverse Event Rates



Review: Review of serious adverse event rates = Étude : Examen des taux d'incidents indésirables graves
 Comparison: 01 Synthetic Analysis = Comparaison : 01 Analyse de synthèse
 Outcome: 02 Serious Adverse Event Rates = Paramètre : 02 Taux d'incidents indésirables graves
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Log[Rate Ratio](SE) = Log (ratio des taux) (ÉT)
 Rate Ratio (fixed) 95% CI = Ratio des taux (fixe) IC de 95 %
 Weight = Pondération
 Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
 Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
 $\text{Chi}^2 = X^2$, $\text{df} = v$
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

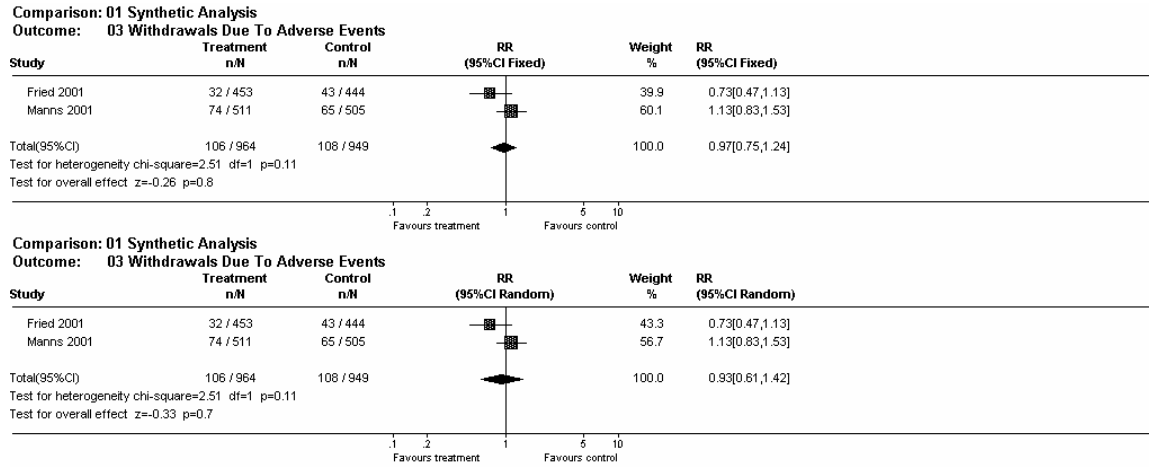
Figure 3a : Abandons pour cause d'effets indésirables
 IFN standard plus ribavirine comparativement à monothérapie par IFN



Comparison: 03 Synthetic Analysis = Comparaison :
 03 Analyse de synthèse
 Outcome: 03 Withdrawals Due to Adverse Events by
 Subgroup = Paramètre : 03 Abandons pour cause
 d'effets indésirables selon le sous-groupe
 Study = Étude
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 RR (95% CI Fixed) = RR (IC fixe de 95 %)
 Weight = Pondération
 Naive = Patients naïfs

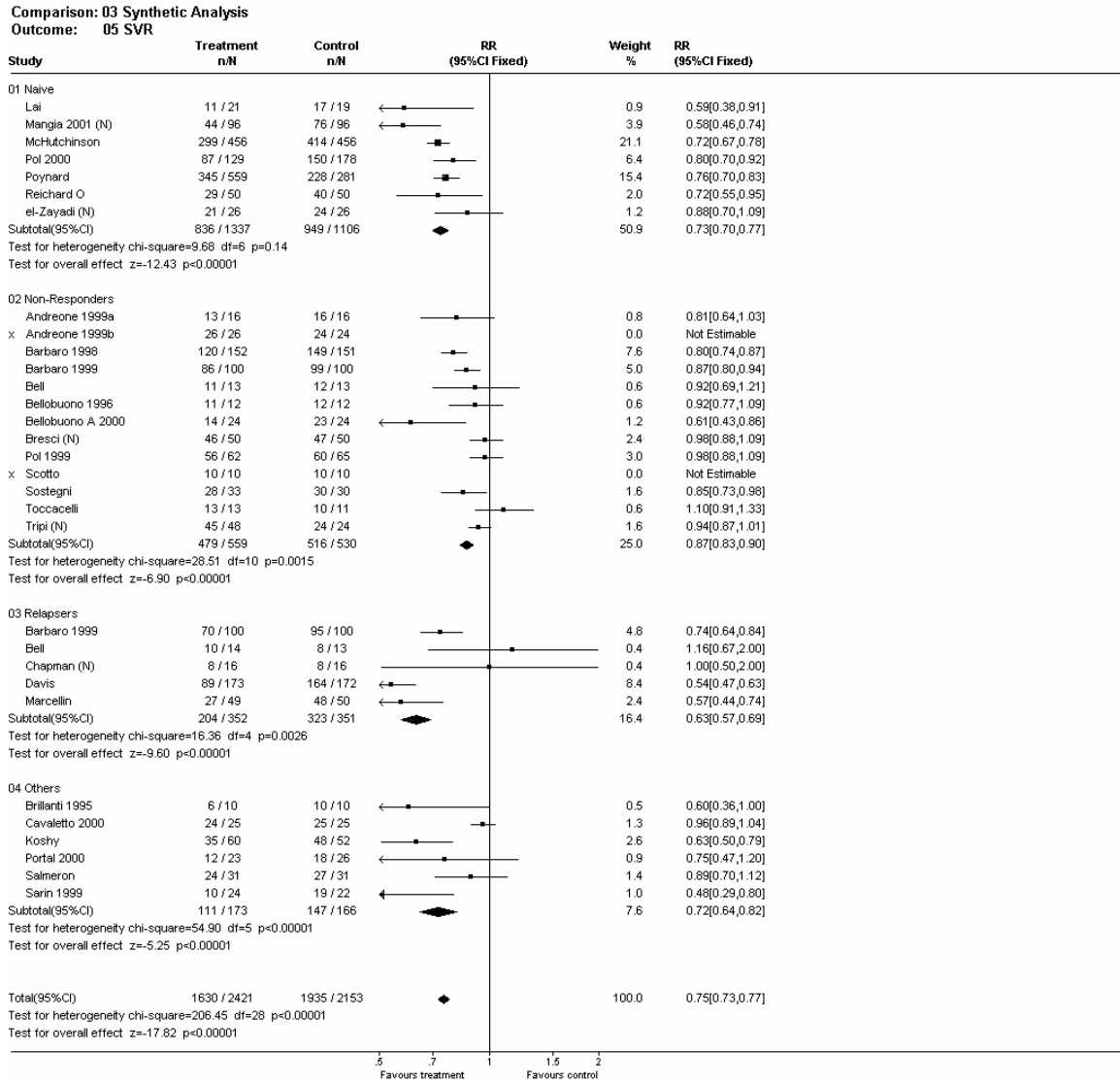
Not Estimable = Estimation impossible
 Subtotal (95%CI) = Sous-total (IC de 95 %)
 Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
 Chi-square = X^2 , df = v
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Non-Responders = Non-répondants
 Relapsers = Rechuteurs
 Other = Autre
 Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

Figure 3b : Abandons pour cause d'effets indésirables
 IFN pégylé plus ribavirine comparativement à IFN plus ribavirine



Comparison: 01 Synthetic Analysis = Comparaison : 01 Analyse de synthèse
 Outcome: 03 Withdrawals Due To Adverse Events = Paramètre : 03 Abandons pour cause d'effets indésirables
 Study = Étude
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 RR (95% CI Fixed) = RR (IC fixe de 95 %)
 Weight = Pondération
 Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
 Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
 Chi-square = X^2 , df = v
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

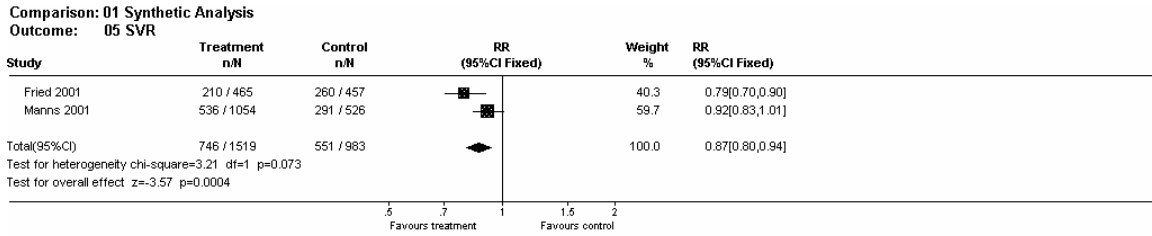
**Figure 4a : Risque de ne pas obtenir de réponse virologique soutenue
IFN plus ribavirine comparativement à IFN**



Comparison: 03 Synthetic Analysis = Comparaison :
03 Analyse de synthèse
Outcome: 05 SVR = Paramètre : 05 RVS
Study = Étude
Treatment = Traitement
Control = Témoin
RR (95% CI Fixed) = RR (IC fixe de 95 %)
Weight = Pondération
Naive = Patients naïfs
Subtotal (95%CI) = Sous-total (IC de 95 %)

Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité
Chi-square = X^2 , df = v
Test for overall effect = Test de l'effet global
Non-Responders = Non-répondants
Not Estimable = Estimation impossible
Relapsers = Rechuteurs
Others = Autres
Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
Favours treatment = En faveur du traitement
Favours control = En faveur du témoin

Figure 4b : Risque de ne pas obtenir de réponse virologique soutenue
IFN pégylé plus ribavirine comparativement à IFN plus ribavirine



Comparison: 01 Synthetic Analysis = Comparaison : 01 Analyse de synthèse

Outcome: 05 SVR = Paramètre : 05 RVS

Study = Étude

Treatment = Traitement

Control = Témoin

RR (95% CI Fixed) = RR (IC fixe de 95 %)

Weight = Pondération

Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)

Test for heterogeneity = Test d'hétérogénéité

Chi-square = X^2 , df = v

Test for overall effect = Test de l'effet global

Favours treatment = En faveur du traitement

Favours control = En faveur du témoin