





Analiza porównawcza efektywności
klinicznej etanerceptu (Enbrel®)
z infliksymabem, adalimumabem,
ustekinumabem oraz placebo w leczeniu
dorosłych pacjentów z łuszczycą
zwykłą (plackowatą)





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	14
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA W 2008 R.	14
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE I AKTUALIZACJI RAPORTU HTA W 2011 R.	15
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE II AKTUALIZACJI RAPORTU HTA W 2012 R.	16
2. INDEKS SKRÓTÓW	17
3. STRESZCZENIE	22
4. METODYKA	28
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	28
4.2. Pytanie kliniczne	30
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy	30
4.4. Metody identyfikacji badań.....	33
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	33
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	35
4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	37
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	39
4.6. Ocena jakości danych	40
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	40
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	41
4.7. Analiza ilościowa	42
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	42
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	42
4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	43
4.8. Metaanaliza statystyczna	43
4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	43
4.8.2. Analiza heterogeniczności	44
4.8.3. Wybór modelu oceny efektu	44
4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	45
4.9. Porównanie pośrednie	46
5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ).....	47
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	47
5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	48
5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	51
5.4. Opis heterogeniczności klinicznej.....	59
5.5. Charakterystyka interwencji	61
5.6. Skuteczność kliniczna.....	65

5.6.1.	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	73
5.6.2.	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50	73
5.6.2.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	75
5.6.2.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu vs placebo	77
5.6.2.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	78
5.6.3.	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75	79
5.6.3.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	80
5.6.3.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	82
5.6.3.3.	Etanercept 50 mg 1 raz w tyg. vs placebo	84
5.6.4.	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 90	85
5.6.4.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	86
5.6.4.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	88
5.6.4.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	89
5.6.5.	Procentowa poprawa w skali PASI (% PASI improvement).....	90
5.6.6.	Procentowa poprawa w skali PGA (Physician's Global Assessment)	92
5.6.7.	Odpowiedź w skali PGA (static Physician's Global Assessment)	92
5.6.7.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	93
5.6.7.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	95
5.6.7.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	96
5.6.8.	Procentowa poprawa w skali PtGA (Patient's Global Assessment)	97
5.6.9.	Odpowiedź w skali PtGA (Patient's Global Assessment)	97
5.6.9.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	98
5.6.9.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	101
5.6.9.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	103
5.6.10.	Ocena świądu skóry przez pacjenta	104
5.6.11.	Procentowa poprawa w skali BSA (Body Surface Area)	108
5.6.12.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI	109
5.6.12.1.	Procentowa poprawa w skali DLQI	109
5.6.12.2.	Klinicznie znacząca poprawa jakości życia w skali DLQI.....	111
5.6.13.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36	117
5.6.14.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	119
5.6.15.	Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D	119
5.6.16.	Ocena skuteczności leczenia w skali BDI	120
5.6.17.	Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F	121
5.7.	Bezpieczeństwo	122
5.7.1.	Parametry życiowe, wyniki laboratoryjne	123
5.7.2.	Rezygnacja z leczenia	124

5.7.2.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	125
5.7.2.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	127
5.7.2.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	128
5.7.3.	Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych	128
5.7.3.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	129
5.7.3.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	130
5.7.3.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	131
5.7.4.	Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	132
5.7.4.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	132
5.7.4.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	133
5.7.4.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	134
5.7.5.	Działania niepożądane ogółem.....	134
5.7.5.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	135
5.7.5.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	136
5.7.6.	Poważne działania niepożądane	137
5.7.6.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	137
5.7.6.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	138
5.7.7.	Ciężkie działania niepożądane	139
5.7.8.	Infekcje górnych dróg oddechowych	140
5.7.8.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	141
5.7.8.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	142
5.7.8.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	142
5.7.9.	Ból głowy	143
5.7.9.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo	144
5.7.9.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo	145
5.7.9.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	145
5.7.10.	Siniec w miejscu wstrzyknięcia.....	146
5.7.10.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	147
5.7.10.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	147
5.7.11.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia.....	148
5.7.11.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	150
5.7.11.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	151
5.7.11.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	152
5.7.12.	Zapalenie zatok obocznych nosa.....	152
5.7.12.1.	Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	153
5.7.12.2.	Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	154
5.7.12.3.	Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	155
5.7.13.	Ból	155

5.7.13.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	156
5.7.13.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	156
5.7.14. Nadciśnienie tętnicze.....	157
5.7.14.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	157
5.7.14.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	158
5.7.14.3. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	158
5.7.15. Urazy przypadkowe	158
5.7.15.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	159
5.7.15.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	160
5.7.15.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	161
5.7.16. Zmęczenie/osłabienie (<i>fatigue, asthenia</i>)	161
5.7.16.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	162
5.7.16.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	163
5.7.16.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	163
5.7.17. Ból mięśniowy	164
5.7.17.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	164
5.7.17.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	164
5.7.18. Nudności.....	165
5.7.18.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	165
5.7.18.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	166
5.7.19. Wysypka	167
5.7.19.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	167
5.7.19.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	167
5.7.20. Objawy grypowe lub grypopodobne.....	168
5.7.20.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	168
5.7.20.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	169
5.7.20.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	169
5.7.21. Ból stawów	169
5.7.21.1. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	170
5.7.21.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	171
5.7.22. Zapalenie nosogardła.....	171
5.7.22.1. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo.....	172
5.7.22.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo	173
5.7.23. Infekcje	173
5.7.24. Poważne infekcje.....	174
5.7.25. Nowotowory	176
5.7.26. Rak kolczystokomórkowy skóry (<i>squamous cell carcinoma, SCC</i>).....	177
5.7.27. Rak podstawnokomórkowy skóry (<i>basal cell carcinoma, BCC</i>).....	178

5.7.28. Nowotowory inne niż SCC lub BSC	179
5.7.29. Obrzęki obwodowe	180
5.7.30. MACE (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>)	180
5.7.31. Pozostałe działania niepożądane	180
6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z USTEKINUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)	183
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	183
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	184
6.3. Charakterystyka interwencji	186
6.4. Skuteczność kliniczna.....	187
6.4.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	187
6.4.2. Odpowiedź PGA (<i>Physician's Global Assessment</i>).....	191
6.5. Bezpieczeństwo	193
6.5.1. Rezygnacje z leczenia	194
6.5.1.1. Poważne działania niepożądane	195
6.5.1.2. Działania niepożądane	196
7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z INFLIKSYMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)	202
7.1. Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej infliksymabu z placebo	202
7.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	202
7.1.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	203
7.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	205
7.1.4. Charakterystyka interwencji.....	208
7.1.5. Opis heterogeniczności klinicznej	211
7.1.6. Skuteczność kliniczna	213
7.1.6.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50	214
7.1.6.2. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 75.....	216
7.1.6.3. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 90.....	218
7.1.6.4. Procentowa poprawa w skali PASI (<i>% PASI improvement</i>)	220
7.1.6.5. Odpowiedź w skali PGA (<i>Physician's Global Assessment</i>)	220
7.1.6.6. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI.....	222
7.1.6.7. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36.....	225
7.1.7. Bezpieczeństwo	228

7.1.7.1.	Parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych	229
7.1.7.2.	Rezygnacja z leczenia ogółem	230
7.1.7.3.	Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych	231
7.1.7.4.	Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	233
7.1.7.5.	Działania niepożądane ogółem	234
7.1.7.6.	Poważne działania niepożądane	236
7.1.7.7.	Infekcje górnych dróg oddechowych.....	238
7.1.7.8.	Ból głowy	239
7.1.7.9.	Zapalenie zatok obocznych nosa	241
7.1.7.10.	Ból	242
7.1.7.11.	Nadciśnienie tętnicze.....	243
7.1.7.12.	Zmęczenie	244
7.1.7.13.	Nudności	244
7.1.7.14.	Ból stawów	245
7.1.7.15.	Zapalenie nosogardła	246
7.1.7.16.	Infekcje	247
7.1.7.17.	Poważne infekcje	249
7.1.7.18.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	250
7.1.7.19.	Świąd	252
7.1.7.20.	Ból pleców	253
7.1.7.21.	Biegunka	254
7.1.7.22.	Nowotwory	254
7.2.	Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z infliksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)	256
7.2.1.	Heterogeniczność metodologiczna.....	256
7.2.2.	Heterogeniczność kliniczna.....	256
7.2.3.	Skuteczność kliniczna	259
7.2.4.	Bezpieczeństwo	264
8.	ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z ADALIMUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)	270
8.1.	Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej adalimumabu z placebo	270
8.1.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	270
8.1.2.	Opis heterogeniczności metodologicznej	271
8.1.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	273
8.1.4.	Charakterystyka interwencji.....	276
8.1.5.	Opis heterogeniczności klinicznej	279
8.1.6.	Skuteczność kliniczna	281

8.1.6.1.	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50	282
8.1.6.2.	Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 75.....	284
8.1.6.3.	Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 90.....	286
8.1.6.4.	Procentowa poprawa w skali PASI (% PASI improvement)	288
8.1.6.5.	Odpowiedź w skali PGA	288
8.1.6.6.	Ocena nasilenia choroby w skali PtGA (Patient's Global Assessment)	290
8.1.6.7.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI.....	291
8.1.6.8.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36.....	294
8.1.6.9.	Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.....	296
8.1.7.	Bezpieczeństwo	297
8.1.7.1.	Parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych	298
8.1.7.2.	Rezygnacja z leczenia ogółem.....	298
8.1.7.3.	Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych.....	300
8.1.7.4.	Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	301
8.1.7.5.	Działania niepożądane ogółem	303
8.1.7.6.	Poważne działania niepożądane	304
8.1.7.7.	Ciężkie działania niepożądane.....	306
8.1.7.8.	Infekcje górnych dróg oddechowych.....	307
8.1.7.9.	Ból głowy	307
8.1.7.10.	Nudności	308
8.1.7.11.	Ból stawów.....	309
8.1.7.12.	Zapalenie nosogardła	309
8.1.7.13.	Infekcje.....	311
8.1.7.14.	Poważne infekcje	312
8.1.7.15.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	313
8.1.7.16.	Świąd	314
8.1.7.17.	Nowotwory	315
8.2.	Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z adalimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)	316
8.2.1.	Heterogeniczność metodologiczna.....	316
8.2.2.	Heterogeniczność kliniczna.....	316
8.2.3.	Skuteczność kliniczna	319
8.2.4.	Bezpieczeństwo	323
9.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	328
9.1.	Cel.....	328
9.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	328
9.3.	Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych	329

██	336
██	336
██	341
9.5. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	344
9.5.1. Profil bezpieczeństwa etanerceptu w oparciu o badania RCT	347
9.5.1.1. Fazy <i>extension</i> badań włączonych do analizy głównej	347
9.5.1.2. Pozostałe badania RCT (<i>CRYSTEL</i> [21, 22, 23], <i>Moore 2007</i> [24], <i>PRESTA</i> [25, 26])	362
9.5.2. Profil bezpieczeństwa etanerceptu na podstawie innych niż randomizowane próby kliniczne	371
9.5.2.1. Badanie <i>NCT00332332</i> [28]	371
9.5.2.2. <i>Gniadecki 2011</i> [29]	372
9.5.2.3. <i>Brunasso 2011</i> [30]	374
9.5.2.4. <i>van Lumig 2011</i> [31], <i>Driessen 2009</i> [32]	376
9.5.2.5. <i>OBSERVE-5 (Kimball 2010)</i> [33]	380
9.5.2.6. <i>Sanchez-Regana 2010</i> [34]	381
9.5.2.7. <i>Kokelj 2006</i> [35]	383
9.5.2.8. <i>Adamski 2011</i> [36]	384
9.5.3. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych/opracowań wtórnych	384
9.5.4. Bezpieczeństwo etanerceptu na podstawie opisu przypadków (<i>case reports</i>)	387
10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	392
11. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE	417
12. WNIOSKI	444
12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	446
12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	448
13. WYNIKI PRZEGLĄDU INNYCH SYSTEMATYCZNYCH BADAŃ WTÓRNYCH ..	450
14. OGRANICZENIA	463
14.1. Ograniczenia wyników	465
15. Dyskusja	469
15.1. Wyszukiwanie	469
15.2. Wybór komparatora	470
15.3. Wiarygodność zewnętrzna	471
15.4. Wiarygodność wewnętrzna	473
15.5. Dyskusja z innymi przeglądami systematycznymi	474
15.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej	474
15.6.1. <i>PRESTA</i> [18, 19]	474
16. ZAŁĄCZNIKI	479
16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	479

16.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	482
16.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	488
16.4.	Opis skali Jadad	489
16.4.1.	Ocena wiarygodności badań	489
16.5.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy w postaci tabelarycznej	498
16.5.1.	Podstawowe informacje dotyczące badań pierwotnych włączonych do analizy.....	498
16.5.2.	Charakterystyka wyjściowa oraz kryteria włączenia/wyłączenia badań włączonych do analizy przedstawione w postaci tabelarycznej	518
16.5.2.1.	Etanercept vs placebo.....	518
16.5.2.2.	Infliksymab vs placebo	525
16.5.2.3.	Adalimumab vs placebo	528
16.1.	Formularze ekstrakcji danych	532
16.2.	Opis zastosowanych skal	538
16.2.1.	Skale ceniające stopień nasilenia choroby	538
16.2.1.1.	Skala PASI (Psoriasis Area and Severity Index)'	538
16.2.1.2.	Skala BSA (Body Surface Area)	539
16.2.1.3.	Skala PGA (Patient's Global Assessment).....	540
16.2.2.	Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia.....	541
16.2.2.1.	Kwestionariusz SF-36 (Short form – 36)	541
16.2.2.2.	Skala DLQI (Dermatology Life Quality Index)	541
16.2.2.3.	Skala 17-HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale).....	542
16.2.2.4.	Skala depresji Becka (BDI, Beck Depression Inventory)	543
16.2.2.5.	Skala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)	543
17.	PIŚMIENNICTWO	544
17.1.	Metodyka	544
17.2.	Badania pierwotne włączone do analizy głównej	544
	Etanercept vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).....	544
	Gotllieb 2003.....	544
	Leonardi 2003	544
	Papp 2005	545
	Tyring 2006	545
	van de Kerkhof 2008	545
	Strober 2011	545
	Gottlieb 2011	545
	Bagel 2012	545
	Infliksymab vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).....	546

SPIRIT: 546	
EXPRESS:	546
EXPRESS II.....	546
Adalimumab vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).....	546
Etanercept vs ustakinumab w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)	547
17.3. Wyniki innych systematycznych badań wtórnych	547
17.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	549
17.5. Ograniczenia i dyskusja	552
17.6. Badania wyłączone z analizy.....	554
17.6.1. Nieadekwatna populacja.....	554
17.6.2. Nieadekwatna interwencja	555
17.6.3. Brak grupy kontrolnej.....	555
17.6.4. Brak poszukiwanego komparatora.....	556
17.6.5. Nieadekwatne punkty końcowe	557
17.6.6. Badania obserwacyjne (brak RCT, postmarketingowe, praktyka kliniczna, IV fazy)	557
17.6.7. Badanie wtórne (w tym wytyczne kliniczne)	559
17.6.8. Opisy przypadków (case reports)	562
17.6.9. Artykuły poglądowe.....	563
17.6.10. Listy, komentarze	564
17.6.11. Abstrakty	564
18. SPIS TABEL	566
19. SPIS WYKRESÓW	582

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA w 2008 r.

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

Lista osób zaangażowanych w tworzenie I aktualizacji raportu HTA w 2011 r.

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

Data zakończenia analizy: październik 2011 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

Lista osób zaangażowanych w tworzenie II aktualizacji raportu HTA w 2012 r.

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

Data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ADA	adalimumab
AEs	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANCA	<i>antineutrophil cytoplasmatic antibodies</i>
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BCC	rak podstawnkomórkowy skóry (ang. <i>basal cell carcinoma</i>)
bd	brak danych
BDI	skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CDA	<i>Canadian Dermatology Association</i>
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>)
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venerology</i>
EAER	<i>exposure-adjusted event rate</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EFA	efalizumab
EKG	elektrokardiogram

EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETA	etanercept
ETA 2x25	etanercept w dawce 25 mg 2 razy/tydz.
ETA 2x50	etanercept w dawce 50 mg 2 razy/tydz.
ETA 50	etanercept w dawce 50 mg raz/tydz.
EQ-5D	kwestionariusz jakości życia (<i>Euro Qol 5D</i>)
FACIT-F	kwestionariusz jakości życia stosowany u pacjentów z chorobami przewlekłymi dotycząca zmęczenia (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HA	organ regulujący (<i>health authority</i>)
HCP	specjaliści służby zdrowia (<i>healthcare professionals</i>)
HAM-D	skala depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCP	profesjonaliści służby zdrowia (ang. <i>healthcare professionals</i>)
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INF	infliksymab
IS	istotne statystycznie
ITT	<i>intention-to-treat</i>
IPC	<i>International Psoriasis Council</i>
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenosus</i>)
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LOCF	metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
MACEs	poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (ang. <i>major adverse</i>

	<i>cardiovascular events</i>)
MAH	podmiot odpowiedzialny (ang. <i>Marketing Authorization Holder</i>)
m.c.	masa ciała
Mesh	<i>Medical Subject Headings</i>
mITT	<i>modified Intention-to-treat</i>
m-c	miesiąc
MD	średnia różnica (<i>mean difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MTX	metotreksat
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCI CTC	<i>National Cancer Institute of Common Toxicity Criteria</i>
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PASI 50	poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PASI 75	poprawa stanu skóry o co najmniej 75% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PASI 90	poprawa stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PD	poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
PDI	wskaźnik (ang. <i>Psoriasis Disability Index</i>)

PGA	ocena nasilenia łuszczycy przez lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PL	placebo
p.o.	<i>per oral</i> (doustnie)
p.p.	punkty procentowe
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
Psa	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>psoriatic arthritis</i>)
PsO	łuszczycyca zwykła (ang. <i>psoriasis</i>)
PtGA	ocena nasilenia łuszczycy przez pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pts	pacjenci
PUVA	naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RB	względna korzyść (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSI	<i>Reference Safety Information</i>
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
r.ż.	rok życia
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SCC	rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36	kwestionariusz jakości życia (ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SZ	siła zaleceń (ang. <i>grade of recommendation</i>)
TB	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i>)
TEAE	działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (<i>treatment-emergent adverse events</i>)

TNF-α	czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
s.c.	podskórnice (<i>subcutaneous</i>)
SE	błąd standardowy
SF-36	36 – <i>Item Short Form Health Survey</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
sPGA	<i>Static Physician’s Global Assessment</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
UST 45	ustekinumab podawany w iniekcjach podskórnych w dawce 45 mg w tyg. 0. i 4
UST 90	ustekinumab podawany w iniekcjach podskórnych w dawce 90 mg w tyg. 0. i 4
UV	ultrafiolet
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
vs	<i>versus</i>
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ww.	wyżej wymienione
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego przeglądu jest ocena efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z infliksymabem (INF), adalimumabem (ADA), ustekinumabem (UST) oraz placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej). W osobnym dokumencie przedstawiono wyniki analizy efektywności klinicznej etanerceptu w populacji pacjentów poniżej 18. roku życia z ciężką łuszczycą zwykłą.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedstawiona

została w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

W przypadku porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną wykorzystano

zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009*.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Analiza efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej.

Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania ETA z INF oraz ETA z ADA nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Autorzy opracowania zdecydowali się wykonać analizę pośrednią metodą

Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo).

Do analizy bezpośredniej włączono łącznie 9 badań, z czego 8 prób klinicznych włączono do porównania ETA vs PL (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz jedną próbę kliniczną do porównania ETA vs UST (*ACCEPT*).

Do analizy pośredniej włączono natomiast 7 eksperymentów, z czego do porównania ADA vs PL

włączono 3 badania (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010), a do porównania INF vs PL włączono 4 badania (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010).

W większości odnalezionych prób klinicznych (wyjątek stanowią próby: ACCEPT, Strober 2011,

Gottlieb 2011) pacjenci otrzymywali dodatkowo leczenie standardowe, obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów (miejscowo) na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy, szamponów opartych na dziegciu, preparatów zawierających smolę oraz emulsje niesteroidowe.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z placebo

Przeprowadzona analiza wykazała wysoką skuteczność etanerceptu w odniesieniu do placebo w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), zarówno w 12-, jak i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Na podstawie przeprowadzonej statystycznej agregacji danych (ETA vs PL) można stwierdzić, iż etanercept podawany w dawce 2 x 25 mg/tydz., 50 mg/tydz., jak również w dawce 2 x 50 mg/tydz. jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Po 12- lub 24-tyg. okresie leczenia etanerceptem u większości pacjentów uzyskano dobry lub bardzo dobry efekt terapeutyczny.

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych można wnioskować, iż etanercept podawany w dawce 2 x 25 mg mg/tydz., 2 x 50 mg mg/tydz. oraz 50 mg/tydz. jest skuteczniejszy niż placebo w poprawie stanu skóry o 50%, 75% i 90% ocenianej zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali PGA, definiowanej brakiem znamion choroby lub ich obecnością w niewielkim stopniu. Skuteczność etanerceptu podawanego w dawkach 2 x 25 mg/tydz., 2 x 50 mg/tydz. oraz 50 mg/tydz. okazała się znamienne wyższa w porównaniu do placebo również w przypadku odpowiedzi na leczenie w skali PtGA czy ocenie świądu skóry ocenanej przez pacjenta (dla dawek ETA 2 x 25 oraz ETA 2 x 50). Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziałów ufności parametrów NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach

wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Etanercept (szczególnie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji) we analizowanych dawkach okazał się ponadto lekiem skuteczniejszym od placebo w uzyskaniu procentowej poprawy w skali PASI, PGA, PtGA oraz BSA.

W grupach z etanerceptem (bez względu na zastosowaną dawkę) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali DLQI oraz poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz EQ-5D. Otrzymane wyniki wykazywały klinicznie znaczącą poprawę jakości życia pacjentów leczonych etanerceptem. Poprawę stanu zdrowia pacjenta na skutek terapii aktywnej wykazano również w oparciu o wyniki skali HAM-D, BDI oraz FACIT-F (dla dawki ETA 2x50).

Etanercept jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. Odnotowane działania niepożądane miały zwykle charakter przejściowy o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała podobieństwo porównywanych interwencji z wyjątkiem rezygnacji z leczenia ogółem oraz z powodu braku skuteczności, których szansa wystąpienia była znamienne mniejsza w grupie leczonej ocenianą interwencją oraz bólu głowy, reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz objawów grypowych, dla których szansa wystąpienia była istotnie większa w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu do grupy placebo.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z ustekinumabem

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej dla krótkiego okresu leczenia (12 tyg.) można wnioskować, iż etanercept (Enbrel®) podawany w dawce 2 x 50 mg/tydz. jest terapią mniej skuteczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa

w porównaniu z ustekinumabem w obu analizowanych dawkach tj. 45 mg oraz 90 mg.

Wnioski te zostały wyciągnięte na podstawie obliczeń statystycznych, które wykazywały znamienności statystyczne na korzyść UST 45 oraz UST 90 w ocenie takich punktów końcowych jak: PASI

75, PASI 90, odpowiedź na leczenie w skali PGA (wynik „0” oraz „0” i „1”). Dodatkowo, w przypadku uzyskania co najmniej 75% poprawy stanu skóry mierzonej w skali PASI uzyskano znamienność statystyczną na korzyść ustekinumabu zarówno w podgrupie pacjentów ≤ 100 kg (obie analizowane dawki), jak również > 100 kg (jedynie dawka UST 90).

Istotnym jest również fakt, iż odsetki pacjentów z grupy etanerceptu (ETA 2x50), którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 były wysokie i wyniosły 56,8%.

Na podstawie przeprowadzonej analizy można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem etanerceptu. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic między etanerceptem a ustekinumabem w: rezygnacji z leczenia ogółem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, poważnych działaniach

niepożądanych (ogółem, jak również analizowanych osobno) oraz działaniach niepożądanych ogółem.

Jedynie w przypadku dwóch analizowanych działań niepożądanych tj. bólu pleców (ETA 2x50 vs UST 45) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (oba porównania: ETA 2x50 vs UST 45; ETA 2x50 vs UST 90) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami odpowiednio na korzyść etanerceptu oraz ustekinumabu.

Niewątpliwym ograniczeniem badania *ACCEPT* oprócz braku podwójnego zaślepienia jest fakt, iż w ww. eksperymencie stosowano ustalone dawki UST 45 i UST 90 bez względu na masę ciała, co może wpłynąć na błędne wnioskowanie, co do siły ustekinumabu stosowanego w praktyce klinicznej zgodnie z zapisami ChPL.

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z infliksymabem

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na różnice w skuteczności między etanerceptem a infliksymabem na korzyść komparatora. Przeprowadzona analiza porównawcza w okresie obserwacji trwającym do 12 tyg. wykazała, iż infliksymab podawany w dawce 5 mg/kg jest skuteczniejszy w porównaniu do etanerceptu w przypadku takich punktów końcowych jak: PASI 50, PASI 75, jak również procentowej poprawy w skali PASI, procentowej poprawy w skali DLQI, a także w ocenie odpowiedzi na leczenie w skali PGA. W dłuższym okresie obserwacji (24 tyg.) znamienność statystyczną na korzyść infliksymabu uzyskano jedynie w przypadku wystąpienia $\geq 50\%$ poprawy stanu skóry w skali PASI w porównaniu z etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg.

Analiza statystyczna (ETA vs INF) przeprowadzona dla 50 mg dawki etanerceptu podawanego raz w tygodniu wykazała także znamienność statystyczną na korzyść

komparatora w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI (uzyskanie wyniku „0” na skali). Natomiast w przypadku oceny PASI 50 dla ww. dawki uzyskano wynik na pograniczu istotności statystycznej.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa stosowania etanerceptu i infliksymabu oparta została o parametry częstości występowania rezygnacji z leczenia (ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia) oraz działań niepożądanych. Brak znamienności statystycznej we wszystkich analizowanych ilorazach szans, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Podsumowując, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała większą skuteczność infliksymabu nad etanerceptem, przy czym pamiętać należy o ograniczonej wiarygodności powyższych wyników.

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z adalimumabem

Na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera można stwierdzić, iż etanercept jest lekiem równie skutecznym jak adalimumab w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą o ciężkim nasileniu.

Dla większości ww. punktów końcowych oraz zastosowanych dawek etanerceptu (ETA 2x25,

ETA 2x50, ETA 50) czy analizowanych okresów obserwacji (12-16 tyg.; 24 tyg.) nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi.

Różnice istotne statystycznie na korzyść adalimumabu wykazano jedynie w przypadku

odpowiedzi na leczenie określonej w skali PGA dla najniższej zastosowanej dawki etanerceptu 25 mg 2 razy w tyg.

Ocena bezpieczeństwa stosowania etanerceptu i adalimumabu objęła częstość występowania działań niepożądanych ogółem (również poważnych), rezygnacji z leczenia oraz poszczególnych działań niepożądanych. Dokonano łącznej analizy, niezależnie od zastosowanego

okresu obserwacji (łącznie dla okresu do 24. tyg. obserwacji). Jedynie w przypadku szansy wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych odnotowano iloraz szans równy 0,38 (95% CI: 0,16, 0,92) na korzyść etanerceptu. Brak znamienności statystycznej we wszystkich pozostałych parametrach, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że etanercept podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o ciężkim przebiegu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) zaliczono wystąpienie: infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza, infekcji skórnych) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk). Często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Działania niepożądane występujące we włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badaniach były w większości przypadków łagodne lub umiarkowane. Zanotowano także działania niepożądane o ostrym przebiegu (zapalenie płuc, sepsa, zapalenie tkanki łącznej, zawał mięśnia sercowego, rak podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy skóry, trombocytopenia) oraz przypadki zgonów z powodu działań niepożądanych, które w większości nie zostały uznane przez badaczy za mające bezpośredni związek z zastosowanym leczeniem.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Enbrel® opublikowane dane uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa wskazują na dobry profil bezpieczeństwa.

Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku długiego okresu obserwacji (4 - 5 lat) terapia z udziałem etanerceptu nie wpływa na wystąpienie dodatkowych działań niepożądanych. Analizowana interwencja okazała się lekiem bardzo dobrze tolerowanym oraz wpływającym na poprawę jakości życia analizowanej grupy pacjentów.

Istotne informacje z zakresu oceny bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu do adalimumabu i infliksymabu przedstawiono w 4-letniej analizie retrospektywnej *Gniadecki 2011*. Na podstawie przeprowadzonej obserwacji można stwierdzić, iż wszystkie leki cechuje zbliżony profil bezpieczeństwa.

Natomiast na podstawie publikacji *Brunasso 2011* można stwierdzić, iż stosowanie etanerceptu jest terapią lepiej tolerowaną niż terapia z udziałem infliksymabu.

Warto również zwrócić uwagę na wieloośrodkowy, randomizowany eksperyment *PRESTA*, do którego włączono ponad 750 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) oraz łuszczycowym zapaleniem stawów. Analizowana próba kliniczna potwierdziła, iż dla zastosowanego okresu obserwacji (24 tyg.) etanercept podawany zarówno w dawce 50 mg 2 x tydz. jak również w dawce 50 mg/tydz. jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym. Powyższe wyniki przekładają się na istotną poprawę jakości życia omawianej populacji pacjentów, jak również poprawę w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia (PGA, PASI 75).

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Enbrel® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą.

WNIOSKI

Łuszczycą jest przewlekłą, nawrotową i trudną do wyleczenia chorobą. Rzadko zagraża życiu, ale często powoduje niezdolność do pracy zawodowej oraz może prowadzić do inwalidztwa fizycznego i psychicznego. Sprawia ona wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów. Dotychczasowe metody leczenia ogólnego ciężkich postaci łuszczycy nie są w pełni skuteczne i często wiążą się z występowaniem objawów niepożądanych. Przewlekłe chorzy pacjenci oczekują na lepsze i skuteczniejsze preparaty, dlatego wprowadzenie nowych leków biologicznych może stać się przełomem oraz szansą dla chorych cierpiących na łuszczycę.

Preparat Enbrel® jest lekiem zawierającym substancję czynną etanercept, która należy do grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Etanercept jest ludzkim rozpuszczalnym receptorem TNF (ang. *tumor necrosis factor*). Działanie leku polega na hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowym receptorem komórkowym, co sprawia, że TNF staje się nieaktywny. Populację korzystającą z leczenia etanerceptem w przypadku refundacji w ramach programu lekowego,

[REDAKCE]

W leczeniu łuszczycy plackowatej zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel® należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż etanercept podawany w dawce 2 x 25 mg/tydz., 2 x 50 mg/tydz. oraz 50 mg/tydz. jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Terapia etanerceptem okazała się skuteczniejsza w porównaniu do placebo w klinicznie istotnej poprawie zarówno jakości życia pacjentów czy odpowiedzi na leczenie w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA, PtGA, BSA i innych.

W oparciu o wykonaną analizę pośrednią etanerceptu z infliksymabem można wnioskować o większej skuteczności infliksymabu. Natomiast analiza pośrednia porównująca etanercept z adalimumabem wskazuje na zbliżoną skuteczność porównywanych opcji terapeutycznych.

Etanercept jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne (tj. ETA vs PL, ETA vs INF, ETA vs ADA, ETA vs UST) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Dnia 24 października 2011 r. Rada Konsultacyjna AOTM oraz Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r.) dotyczącą finansowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu oraz ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku odnaleziono również w Anglii i Walii (NICE), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Kanadzie (CADTH), Nowej Zelandii (PTAC), Szkocji (SMC).

Terapia z zastosowaniem etanerceptu jest jedną z zalecanych metod leczenia pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego, rekomendowaną przez takie instytucje jak: Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, *European Academy of Dermatology and Venerology*, *Canadian Dermatology Association*, *British Association of Dermatologists* oraz *American Academy of Dermatology*.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż sposób zastosowanego leczenia biologicznego powinien być dobierany indywidualnie. Wybór właściwej metody leczenia zależy nie tylko od stopnia nasilenia i lokalizacji zmian skórnych, ale także od wieku, w którym pojawia się choroba, trybu życia oraz wpływu na jakość życia chorego. Zwiększenie dostępności do nowoczesnego leczenia poprzez

refundację preparatu Enbrel® we wskazaniu łuszczycy zwykłej daje nową możliwość terapeutyczną w tej grupie chorych. Omawiana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie innej opcji terapeutycznej, która zapewni im poprawę jakości życia.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, [REDACTED]

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [2]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;

- (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób,

szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub PUVA jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo (leczenie standardowe)?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy

Włączanie badań do analizy głównej przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P):** dorośli pacjenci z rozpoznaniem umiarkowanej¹ oraz ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) określonej wskaźnikami PASI, DLQI oraz BSA (PASI > 10, DLQI > 10 oraz BSA > 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub PUVA.

¹



Pacjenci z grupy „nieodpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

- **Interwencja (I):** etanercept (Enbrel®) podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub w dawce 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Terapię preparatem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie;
- **Komparatory (C):** 1) infliksymab (Remicade®) podawany w dawce 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu; 2) adalimumab (Humira®) podawany podskórnym w dawce 80 mg, jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnym, co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie; 3) ustekinumab (Stelara®) podawany podskórnym w dawce 45 mg, jako dawka początkowa, następnie ta sama dawka podawana jest po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28 tygodnia terapii. U pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnym, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni; 4) placebo (leczenie standardowe, które obejmuje stosowanie preparatów steroidowych, leków keratolitycznych; preparatów zawierających cygnolinę; pochodnych witaminy D);
- **Punkty końcowe (O):** odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 90, PASI 75, PASI 50); globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA; ocena świądu skóry przez pacjenta; obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA; jakość życia pacjentów (DLQI, SF-36); ocena skuteczności leczenia mierzona w skalach: HAM-D, FACIT-F, BDI; rezygnacje z leczenia; działania niepożądane.
- badania *head-to-head* z grupami równoległymi (ETA vs INF; ETA vs ADA; ETA vs UST);
- badania typu RCT;
- liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 15 osób;
- język publikacji: polski, angielski, niemiecki oraz francuski (wytyczne AOTM);

W przypadku nie odnalezienia porównań typu *head-to-head* autorzy raportu posłużyli się analogicznym zestawem kryteriów włączenia, celem przeprowadzenia analizy pośredniej poprzez wspólny komparator – placebo:

- interwencja: ETA s.c. 25 mg/2 x tydz. vs PL; ETA s.c. 50 mg/1 x tydz. vs PL; ETA s.c. 50 mg/ 2 x tydz. vs PL;
- komparatory: 1) adalimumab s.c. 80 mg w tyg. 0, następnie 40 mg co 2 tyg. vs PL; 2) infliksymab i.v. 5 mg/ kg raz w 0., 2. i 6. tyg. vs PL; 3) ustekinumab s.c. 45 mg raz w tyg. 0. i 4. vs PL

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab) niezgodny z wskazaniem;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z analizowanym wskazaniem określonym w projekcie lekowym: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem” tj. populacja dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, PUVA) ze wskaźnikami PASI > 10, DLQI > 10, BSA >10; zbyt mała populacja (poniżej 15 osób w każdej z analizowanych grup);
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badania *head-to-head* porównujące etanercept z ustekinumabem (*ACCEPT*). Nie odnaleziono natomiast analogicznych badań dla porównania etanercept vs adalimumab oraz etanercept vs infliksymab. W związku z tym autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo przy użyciu metody Buchera.

Zgodnie z wytycznymi AOTM (rozdział 3.3 *Ocena bezpieczeństwa*) [1] kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. A zatem badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale oceniające

bezpieczeństwo stosowania etanerceptu np. w długim okresie czasu czy w praktyce klinicznej zostały uwzględnione w *Dodatkowej ocenie bezpieczeństwa*. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono zatem takie próby kliniczne jak:

- fazy *extension* badań włączonych do analizy głównej dla porównania ETA vs PL (dane z zakresu bezpieczeństwa ETA w długim horyzoncie czasowym; badania te ze względu na brak adekwatnej grupy kontrolnej lub zmianę leczenia w grupie placebo na aktywną interwencję nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu);
- badania obserwacyjne (brak RCT, brak grupy kontrolnej lub nieadekwatna grupa kontrolna);
- publikacje oceniające efektywność praktyczną ([REDACTED] analizy retrospektywne, badania postmarketingowe) oraz opisy przypadków (*case reports*).

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano etanercept.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w oparciu o jednolitą dla wszystkich baz danych strategię wyszukiwania przedstawioną w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 26-07-2011 r. a 02-08-2011 r. W ramach drugiej aktualizacji raportu (2012 r.) kolejnego wyszukiwania dokonano pomiędzy 20-07-2012 r. a 23-07-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: od 01-07-2011 r. – do dnia wyszukiwania („*present*”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował ogólnie lata 2011 r. oraz 2012 r. Istotnym jest fakt, iż w przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby one rozwiązane z udziałem osoby trzeciej (■■■■■■■■■■) na drodze konsensusu. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 27 przeglądów systematycznych (w tym 7 przeglądów stanowiących rekomendacje NICE). W wyniku weryfikacji referencji ww. przeglądów autorzy raportu odnaleźli dodatkowo 3 aktualne przeglądy systematyczne, w których ocenianą interwencją był wprowadzenie ustekinumab (komparator uwzględniony w niniejszym raporcie), ale porównywany m.in. z etanerceptem. Łącznie odnaleziono 30 przeglądów systematycznych.

Wnioski płynące z odszukanych oraz najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (2010 r. – 2012 r.) przedstawiono w rozdziale 13 (*Wyniki przeglądu innych systematycznych badań wtórnych*) oraz częściowo w rozdziale 9 (*Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*).

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji natomiast kryterium to zostało uwzględnione podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] wyszukiwanie badań pierwotnych powinno dotyczyć publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych. Z uwagi na znaczną liczbę uzyskanych rekordów zastosowano ograniczenie dotyczące jednostki chorobowej tj.: łuszczycą zwykłą (plackowata).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■■■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 26-07-2011 r. a 02-08-2011 r. W ramach drugiej aktualizacji raportu (2012 r.) kolejnego wyszukiwania dokonano pomiędzy 20-07-2012 r. a 23-07-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: od 01-07-2011 r. – do dnia wyszukiwania („present”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował ogólnie lata 2011 r. oraz 2012 r. Istotnym jest fakt, iż w przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (J.J. i M.B.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (I.C.-O.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu obserwacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące jednostki chorobowej oraz języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM). Zastosowano również selekcję dotyczącą minimalnej liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych (liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 15 osób).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5].

W wyniku wyszukiwania w ramach pierwszej aktualizacji raportu (przedział czasowy wyszukiwania pomiędzy 26-07-2011 r. a 02-08-2011 r.) odnaleziono 1 badanie *head-to-head*, w których bezpośrednio porównywano ETA vs UST (*ACCEPT*). Nie odnaleziono natomiast badań *head-to-head* dla porównań: ETA vs ADA oraz ETA vs INF. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (2011 r.) odnaleziono następującą liczbę publikacji (łącznie 9763 publikacji):

- Etanercept: - 3 902 (*Pubmed*: 937, *Cochrane*: 100, *Embase*: 2 590, *clinicaltrials.gov*: 275);
- Adalimumab – 2 347 (*Pubmed*: 485, *Cochrane*: 44, *Embase*: 1 785, *clinicaltrials.gov*: 33);
- Infliksymab – 3 514 (*Pubmed*: 853, *Cochrane*: 52, *Embase*: 2 551, *clinicaltrials.gov*: 58).

Spośród wszystkich odnalezionych badań 15 spełniało kryteria włączenia do analizy głównej, z czego do analizy bezpośredniej włączono 8 badań (ETA vs PL: 7 badań; ETA vs UST – 1 badanie), natomiast do analizy pośredniej włączono 7 prób klinicznych (ADA vs PL: 3 badania; INF vs PL: 4 badania).

W wyniku wyszukiwania w ramach drugiej aktualizacji raportu (20-07-2012 r. do 23-07-2012 r.) odnaleziono łącznie (dla etanerceptu, infliksymabu oraz adalimumabu) 1583 publikacji (*Pubmed*: 276, *Embase*: 878, *Cochrane*: 17, *clinicaltrials.gov*: 412 - brak limitu czasowego), z których jedna spełniała kryteria włączenia do analizy głównej (ETA vs PL: *Bagel 2012*).

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (etanercept) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*etanercept*”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 300 badań: 74 otwartych prób klinicznych i 226 zamkniętych prób klinicznych. Spośród badań otwartych odnaleziono 51 prób klinicznych na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 11 prób z jeszcze nie rozpoczętym procesem rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 12 z nieznanym statusem (który nie był weryfikowany przez okres dłuższy niż 2 lata - *unknown*). Wśród badań zamkniętych odnaleziono: 171 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 30 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 9 prób klinicznych przerwanych przedwcześnie (*terminated*), 4 próby z trwającym procesem włączania zaproszonych do badania pacjentów (*enrolling by invitation*), 4 próby cofnięte przed rozpoczęciem procesu włączania pacjentów (*withdrawn*), 1 próbę zawieszoną (*suspended*) oraz 7 badań z nieznanym statusem (*unknown*). Odnalezione badania dotyczyły stosowania etanerceptu w takich jednostkach chorobowych, jak: łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycy (zwykła), liszaj płaski, choroby skóry, cukrzyca, infekcje, nowotwory i inne. Należy podkreślić, iż spośród 226 odnalezionych zamkniętych prób klinicznych w przypadku 47 przedstawiono wyniki (*completed, has results*).

W związku z faktem, iż w niniejszym raporcie analizowano jedynie populację dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), w poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych badań w ww. wskazaniu, które spełniały predefiniowane kryteria

włączenia do przeglądu (PICO).

Zdaniem analityków, zasadnym jest również przeprowadzenie wyszukiwania badań nieopublikowanych w przypadku dwóch pozostałych komparatorów tj. adalimumabu (ADA vs PL) oraz infliksymabu (INF vs PL). W związku z powyższym, przeprowadzono dwa wyszukiwania wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okien dialogowych wpisano słowa kluczowe: „*infliximab AND psoriasis*” oraz „*adalimumab AND psoriasis*”. W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań odnaleziono 38 i 74 rekordy odpowiednio dla infliksymabu oraz adalimumabu.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.

Zestawienie odnalezionych badań klinicznych oceniających zastosowanie etanerceptu, adalimumabu oraz infliksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do przeglądu (PICO)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
Etanercept*					
NCT01358578	<i>Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z przewlekłą łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego od co najmniej 6 m-cy, (BSA $\geq 10\%$), PASI > 12 , po nieskutecznym leczeniu fototerapią, i/lub terapią systemową	ETA vs PL vs sekukinumab	RCT III fazy typu <i>double blind</i>	trwające, zakończony etap rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
NCT00832364	<i>Trial of an Injectable Biologic and U0279 as Combination Therapy for Severe Plaque-Type Psoriasis</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, (BSA $\geq 10\%$), PASI ≥ 50 i ≥ 75	Acytrytyna vs ETA vs PL	RCT, IV fazy typu <i>single blind</i>	badanie zostało wycofane przed etapem rekrutacji**
NCT01241591	<i>A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Efficacy And Safety Comparing CP- 690,550 And Etanercept In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą, (BSA $\geq 10\%$), będący kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej	ETA vs PL vs CP-690,550	RCT, III fazy typu <i>double blind</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
NCT01597245	<i>A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2)</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, (BSA $\geq 10\%$), będący kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej	Ixekizumab vs ETA vs PL	RCT, III fazy typu <i>double blind</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
NCT01646177	<i>A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3)</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, (BSA $\geq 10\%$), będący kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej	Ixekizumab vs ETA vs PL	RCT, III fazy typu <i>double blind</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
Adalimumab*					
NCT01646073	<i>Safety and Efficacy Study of Adalimumab in the Treatment of Plaque Psoriasis</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego	ADA vs PL	RCT, III fazy typu <i>double blind</i>	badanie nie jest jeszcze otwarte do rekrutacji uczestników
Infliksymab*					
NCT01177800	<i>A Study Evaluating Infliximab Treatment for Chinese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis</i>	Pacjenci pochodzenia chińskiego od 18 do 65 r.ż. (wagę < 80 kg) z łuszczycą plackowatą (BSA $\geq 10\%$)	INF vs PL	RCT, III fazy typu <i>double blind</i>	zakończone, nie opublikowane

*Data ostatniego wyszukiwania: 27 lipiec 2012 r.

**Decyzja firmy; brak chorych włączonych do badania;

I – interwencje; M – metodyka; ETA – etanercept; PL – placebo; UST – ustekinumab; INF – infliksimab, ADA – adalimumab; BSA – *body surface area*

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę odnalezienia protokołów powyższych eksperymentów na stronie Firmy Zlecającej. W wyniku zastosowanego wyszukiwania nie udało się jednak odnaleźć wyników ww. prób klinicznych.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych [redacted]

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmuje kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli jest to uzasadnione w drugim etapie obliczana jest średnia wartość ważona, pozwalająca ocenić wielkość efektu na podstawie wyników wszystkich uwzględnionych badań (tj. wykonywana jest statystyczna metaanaliza wyników).

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Podawano również wartość p – prawdopodobieństwo, że dane z badań obrazują brak efektu.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszela [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub alternatywnie *number needed to harm* (NNH).

Dodatkowo, wyniki z wykresów były odczytywane przy użyciu programu *Digitizer Pro*®.

4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

4.8. Metaanaliza statystyczna

4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

4.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2, 7]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

4.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania

klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 8].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

4.9. Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator planowano wykorzystać uogólnioną metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [9].

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych OR_{AB} przez OR_{CB} . Przedział ufności dla OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z OR_{AB} oraz OR_{CB} mają rozkłady normalne [10].

Natomiast w celu obliczenia wartości oczekiwanej WMD_{AC} porównania pośredniego obliczono różnicę zmetaanalizowanych wartości oczekiwanych rozkładów WMD dla interwencji A vs B i C vs B oraz sumę wariancji tych rozkładów (zakładamy, że są to rozkłady normalne) w celu obliczenia przedziałów ufności. Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności dla pojedynczego badania w porównaniu pośrednim uwzględniano wartość przedziału ufności obliczoną bez poprawki [10].

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 8 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją, spełniających kryteria włączenia (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*). Badania bezpośrednio porównują efektywność kliniczną etanerceptu z placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Należy podkreślić, iż w większości odnalezionych prób klinicznych pacjenci (w obu porównywanych grupach) mogli dodatkowo otrzymywać leczenie standardowe, obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów (miejscowo) na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy, szamponów opartych na dziegciu oraz preparatów zawierających smołę oraz emulsje niesteroidowe.

Zestawienie odnalezionych badań oraz opisujących je publikacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej ETA z PL (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Analiza ITT	Liczba punktów w skali Jadad
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	<i>Gottlieb 2003</i>	wielo-ośrodkowe	+	+ (2)	mITT [^]	5
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	<i>Leonardi 2003, Feldman 2005, Krueger 2006*, Gordon 2006*</i>	47	+	+ (2)	mITT [^]	4
<i>Papp 2005 (II A)</i>	<i>Papp 2005, Krueger 2005</i>	50	+	+ (2)	mITT [^]	5
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	<i>Tyring 2006, Tyring 2007*</i>	39	+	+ (2)	mITT [^]	5
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	<i>van de Kerkhof 2008, Reich 2009</i>	9	+	+ (2)	zachowana	4
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	<i>Gottlieb 2011</i>	33	+	+ (2)	zachowana	4
<i>Strober 2011 (II A)</i>	<i>Strober 2011</i>	41	+	+ (2)	zachowana	4
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	<i>Bagel 2012</i>	wielo-ośrodkowe	+	+ (2)	zachowana\$	5

* Publikacje *extension* dotyczące fazy *open-label* przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa z uwagi na brak grupy kontrolnej placebo;

^ Analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej 1 dawkę leku

§ Analiza ITT zachowana w przypadku punktów końcowych z zakresu skuteczności;

5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W 8 randomizowanych (*podtyp II A*), podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012) efektywność kliniczną etanerceptu bezpośrednio porównywano z placebo w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego. W większości odnalezionych prób klinicznych pacjenci mogli dodatkowo otrzymywać leczenie standardowe (miejscowe) obejmujące stosowanie m.in. takich leków jak: leki keratolityczne, preparaty steroidowe (niskie i umiarkowane dawki), pochodne witaminy D oraz preparatów zawierających cygnolinę (szczegółowy opis zastosowanych leków dodatkowych przedstawiono w rozdziale 5.5 *Charakterystyka interwencji*).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy leczonej: etanerceptem podawanym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005); etanerceptem w dawce 50 mg dwa razy w tyg. (Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012); etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. (van de Kerkhof 2008) lub do grupy otrzymującej placebo. Istotnym jest fakt, iż w próbie klinicznej Bagel 2012 pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy A, gdzie przez pierwsze 12 tyg. pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu oraz przez kolejne 12 tyg. (do 24 tyg.) etanercept w dawce 50 mg raz w tyg + iniekcje placebo oraz do grupy B, gdzie przez pierwsze 12 tyg. pacjencie otrzymywali placebo dwa razy w tygodniu, natomiast przez kolejne 12 tyg. etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu. W związku z powyższym jedynie wyniki po 12 tyg. zostały uwzględnione w niniejszej analizie (ETA 2x50 vs PL).

Szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono w 6 próbach klinicznych tj.: Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008 oraz Bagel 2012. Autorzy eksperymentu Gottlieb 2003 zamieścili informację o zastosowaniu randomizacji blokowej (po 6 pacjentów w bloku; proces przebiegał poza miejscem włączania pacjentów do badania - niezależny ośrodek), natomiast autorzy próby klinicznej Leonardi 2003 wykorzystali centralną randomizację blokową przy użyciu komputerowo wygenerowanych list randomizacyjnych. W próbach klinicznych Papp 2005 oraz Tyring 2006 randomizacji dokonano przy zastosowaniu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*Interactive Voice Response System*). W badaniu van de Kerkhof 2008 zastosowano randomizację przy użyciu systemu *Clinical Operations Randomization Environment*. Natomiast w badaniu Bagel 2012 zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na BMI (35 kg/m^2 lub $< 35 \text{ kg/m}^2$ lub $> 35 \text{ kg/m}^2$) przy użyciu systemu *Interactive Web Response System*. W 2 pozostałych próbach klinicznych włączonych do analizy głównej (Strober 2011, Gottlieb 2011) nie zamieszczono informacji dotyczących zastosowanej metody randomizacji.

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniach: *Gottlieb 2003* oraz *Leonardi 2003*. W próbie klinicznej *Leonardi 2003* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajenie kodu randomizacji). Natomiast w eksperymencie *Gottlieb 2003* zastosowana procedura przebiegała poza miejscem włączania pacjentów do badania i została przeprowadzona przez niezależny ośrodek. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Autorzy wszystkich włączonych do przeglądu badań dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Badanie *Gottlieb 2003* zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 80% uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenie głównego punktu końcowego PASI 75. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 50 pacjentów na grupę i została osiągnięta. Badanie *Leonardi 2003* zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną większą niż 99% wykryć różnice znamienne statystyczne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania została osiągnięta. Natomiast eksperyment kliniczny *Papp 2005* zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną większą niż 99% uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej wynosiła po 200 pacjentów w każdej grupie i nie została osiągnięta. Z kolei w próbie klinicznej *Tyring 2006* wielkość próby oszacowano na 300 pacjentów w każdej z analizowanych grup, aby dokonać porównania pomiędzy stosowanymi interwencjami testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną na poziomie 99% i większą. Eksperyment kliniczny *van de Kerkhof 2008* zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 90% uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej wynosiła 120 pacjentów (80 dla ETA oraz 40 dla PL) i została osiągnięta. Eksperymenty *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* zaprojektowano tak, żeby z mocą statystyczną 90% wykryć różnice pomiędzy badanymi grupami. Natomiast badanie *Bagel 2012* zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną większą niż 80% wykryć różnice znamienne statystyczne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 60 pacjentów na grupę i została osiągnięta.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Odnosnie opisu podwójnego maskowania w próbach klinicznych: *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011* zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny. Dodatkowo w ww. próbach klinicznych w celu zapewnienia istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 1 dawkę leku w postaci 2 zastrzyków (pacjenci z grupy etanerceptu w niskiej i średniej dawce otrzymywali dodatkowo zastrzyk z placebo). Pełny opis zaślepienia zamieszczono w 2 badaniach *Gottlieb 2003* oraz *Bagel 2012*. W badaniu *Gottlieb 2003* procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, jak i personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.) oraz badaczami (*investigator staff*) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Natomiast w próbie klinicznej *Bagel 2012* procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, jak i personelem medycznym. Należy podkreślić, iż jedynie w eksperymencie *van de Kerkhof 2008* nie przedstawiono opisu zastosowanej metody maskowania. Celem zastosowania zaślepienia, zarówno wobec pacjentów, jak i wobec personelu medycznego jest uniknięcie błędu wykonania. Celem zaślepienia badacza jest uniknięcie błędu detekcji - badacz, który wie czy dany pacjent otrzymuje placebo, czy aktywne leczenie, może świadomie i nieświadomie wpływać na związek przyczynowo skutkowy między interwencją, a uzyskiwanym punktem końcowym.

Istotnym jest również fakt, iż jedynie w eksperymencie *Leonardi 2003* nie podano informacji na temat utraty pacjentów.

W badaniach *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006* (analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa), *Bagel 2012* (jedynie analiza bezpieczeństwa) została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Analiza ta może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji. W badaniu *Gottlieb 2003* oraz *Tying 2006* w ocenie skuteczności oraz w badaniach *Papp 2005* i *Bagel 2012* w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki osób, które nie ukończyły badania w pełni (osoby utracone z badania), analizowano metodą LOCF (*Last Observation Carried Forward* - ostatnia przeprowadzona obserwacja). W badaniach *Bagel 2012* w ocenie skuteczności oraz w badaniach *van de Kerkhof 2008, Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki przedstawiono na populację ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Włączone badania, które charakteryzowały się wysoką (*Leonardi 2003, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011*) oraz bardzo wysoką (*Gottlieb 2003, Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2012*) wiarygodnością otrzymując odpowiednio po 4 oraz 5 punktów w skali Jadad.

Między badaniami odnotowano nieznaczące różnice dotyczące okresu obserwacji. Z tego też względu, autorzy niniejszego raportu w przypadku analizy skuteczności zdecydowali się na przeprowadzenie jednej metaanalizy dla 12 tyg. okresu obserwacji (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz

osobnej analizy statystycznej dla 24 tygodni leczenia (Gottlieb 2003). Natomiast podczas dokonywania agregacji danych analizy bezpieczeństwa wykonano tylko jedną metaanalizę bez względu na zastosowany okres obserwacji (łącznie dla 12 i 24 tyg.).

Podsumowując, pomimo występowania pewnych różnic w zakresie metodologii nie odnotowano istotnej heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wyłączenia w poszczególnych badaniach.

Tabela 3.
Kryteria włączenia (wl.) i wykluczenia (wył.) pacjentów z badania (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)

K	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
wl.	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycą; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; co najmniej 1 terapia układowa łuszczycy bądź fototerapia (metoksalen + UVA, UVB, retinoidy, cyklosporyna lub metotreksat) w przeszłości. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycą; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10 przed badaniem przesiewowym; co najmniej 1 terapia układowa łuszczycy w przeszłości bądź wskazanie do fototerapii lub terapii układowej. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycą zwykłą; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10% w czasie badania przesiewowego; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10 w czasie badania przesiewowego; co najmniej 1 fototerapia bądź terapia układowa łuszczycy w przeszłości bądź wskazanie do fototerapii lub terapii układowej; prawidłowe funkcje hematologiczne, nerek i wątroby. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna lecz klinicznie stabilna łuszczycą zwykłą; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10% w czasie badania przesiewowego; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10 w czasie badania przesiewowego; co najmniej 1 terapia układowa łuszczycy w przeszłości lub fototerapia bądź wskazanie do fototerapii lub terapii układowej; prawidłowe funkcje hematologiczne, nerek i wątroby. 	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z aktywną, lecz klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą (plackowatą); stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10 w czasie badania przesiewowego (wskazując na łuszczycę zwykłą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego); brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do leczenia lub brak tolerancji na co najmniej jedną formę terapii układowej lub fototerapii. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowana łuszczycą zwykłą (plackowatą) trwająca co najmniej 6 miesięcy; stabilna forma choroby trwająca co najmniej 2 msc. przed okresem skryningu; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12 w czasie badania przesiewowego; liczba punktów w skali PGA ≥ 3, wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowana łuszczycą zwykłą (plackowatą) trwająca co najmniej 6 miesięcy; stabilna forma choroby trwająca co najmniej 2 msc. przed okresem skryningu; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12 w okresie wyjściowym; liczba punktów w skali PGA ≥ 3, wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; stabilna łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego trwająca co najmniej 6 miesięcy; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10; stopień zajęcia powierzchni skóry głowy (SSA) wynoszący co najmniej 30%; liczba punktów w skali PSSI wynosząca ≥ 15; kandydaci do fototerapii lub terapii systemowej; pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu.

K	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Wyl.	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna, inne stany skórne bądź inne poważne stany medyczne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; • psoralen + UVA (terapia PUVA) i terapia układowa łuszczycy w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; • terapia promieniami UVB, leczenie systemowe glikokortykosteroidami, a także analogami witaminy A i D bądź cignolinami w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa bądź inne skórne stany, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania; • wcześniejsze leczenie ETA lub innymi blokerami TNF; • przyjmowanie przeciwciał anti-CD4 lub IL-2-toksyny krztuscowej (interleukina-2) na 6 msc. przed badaniem przesiewowym; • przyjmowanie leków biologicznych oraz stosowanie fototerapii psoralenem + UVA (terapia PUVA); • leczenie systemowe glikokortykosteroidami bądź terapia układowa łuszczycy na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; • otrzymywanie fototerapii UVB, miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D lub cignoliny na 2 tyg. przed badaniem oraz antybiotyków na tydzień przed 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywna, poważna infekcja w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; • łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa w czasie badania przesiewowego bądź inne stany skórne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; • otrzymywanie antybiotyków w okresie 1 tygodnia przed rozpoczęciem przyjmowania leku; • terapia układowa łuszczycy oraz fototerapia psoralenem + UVA (PUVA) w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; • miejscowe glikokortykosteroidy, analogi witaminy A i D, cignoliny i fototerapia UVB w okresie 2 tyg. przed badaniem; wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF. 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba psychiczna w wywiadzie, która mogłaby wpłynąć na uczestnictwo w badaniu; • aktywna łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa bądź inne stany skóry które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia stwierdzone w czasie badania przesiewowego • terapia układowa łuszczycy oraz fototerapia psoralenem + UVA (PUVA) w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem przyjmowania leku; • przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny lub fototerapii UVB w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; • wcześniejsze 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna • inne stany skórne bądź inne poważne stany medyczne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; • aktywna, poważna infekcja w okresie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym lub wskaźnik masy ciała BMI > 38 kg/m²; • wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF; • przyjmowanie takich leków jak: efalizumab, alefacept, przeciwciał anti-CD4 lub IL-2-toksyny krztuscowej (interleukina-2) na 6 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie układowe z zastosowaniem terapii anti-IL-12/23p40, wiążąc brakinumab; • wcześniejsze leczenie etanerceptem lub stwierdzona nadwrażliwość • brak możliwości przerwania leczenia zewnętrznego, fototerapii lub terapii układowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie układowe z zastosowaniem terapii anti-IL-12/23p40, wiążąc brakinumab; • wcześniejsze leczenie etanerceptem lub stwierdzona nadwrażliwość • brak możliwości przerwania leczenia zewnętrznego, fototerapii lub terapii układowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa; • znaczące problemy medyczne; • obecność gruźlicy w przeszłości lub obecność choroby nowotworowej na co najmniej 5 lat przed przyjęciem pierwszej dawki leku; • miejscowo działające leki: cyklosporyna, inhibitory kalcyneuryny oraz szampony zawierające smołę na co najmniej 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku; • przyjmowanie cyklosporyny w postaci doustnej lub dożyłnej, stosowanie fototerapii, przyjmowanie doustnie retinoidów, przyjmowanie miejscowych

K	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
		rozpoczęciem badania.		leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF.	<p>miesiące przed badaniem przesiewowym ;</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie fototerapii UVA i UVB, psoralenem + UVA (terapia pUVA), terapii układowej łuszczycy (wiążąc metotreksat, cyklosporynę, acytrynę lub fumaran) lub glikokortykosteroidów w formie doustnej lub pozajelitowej w ciągu ostatnich miesięcy; stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny lub stosowanych miejscowo inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) w okresie 2 tyg. przed badaniem. 			<p>glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny (<i>anthralin</i>), cyklofosfamid, sulfasalazyna, szampony sterydowe, anakinra na co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie alafacetem, efilizumabem lub blokerami TNF na co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania; wcześniejsze leczenie Interleukiną (IL) 12/IL-23 na co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka populacji wyjściowych (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Parametr	Gottlieb 2003 (II A)		Leonardi 2003 (II A)			Papp 2005 (II A)			Tyring 2006 (II A)		van de Kerkhof 2008 (II A)		Gottlieb 2011 (II A)		Strober 2011 (II A)		Bagel 2012 (II A)	
	ETA 2x25	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50^	PL^^
Liczba pacjentów N	57	55	162	164	166	196	194	193	311	307	96	46	141	68	139	72	62	62
Mężczyźni, n (%)	33 (58)	37 (67)	108 (67)	107 (65)	105 (63)	128 (65)	130 (67)	124 (64)	203 (65)	216 (70)	59* (61,5)	25* (54,4)	98 (69,5)	47 (69,1)	85 (61,2)	46 (63,9)	33 (53,2)	36 (58,1)
Kobiety, n (%)	24 (42)	18 (33)	54 (33)	57 (35)	61 (37)	68 (35)	64 (33)	69 (36)	108 (35)	91 (30)	37* (38,5*)	21* (45,6*)	43* (30,5*)	21* (30,9*)	54* (38,8*)	26* (36,1*)	29 (46,8)	26 (41,9)
Średni wiek w latach (SD)	48,2	46,5	45,4 (1,0 ^f)	44,8 (0,8 ^f)	45,6 (1,0 ^f)	45,4 (12,0)	45,2 (12,4)	44,8 (11,3)	45,8 (12,8)	45,6 (12,1)	45,9 (12,8)	43,6 (12,6)	43,1 (12,5)	44,0 (13,6)	45,2 (14,8)	45,0 (13,9)	39 (18,0,71,0)&	42 (18,0,70,0)%
Średnia masa ciała w kg (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	83,4 (16,0)	79,1 (20,2)	94,5 (20,4)	96,5 (27,2)	96,9 (24,9)	92,9 (25,2)	bd	bd
Średni czas trwania łuszczycy w latach (SD)	23 (1,6 ^f)	20 (1,7 ^f)	18,5 (0,9 ^f)	18,6 (0,9 ^f)	18,4 (0,9 ^f)	22,2	19,9	19,4	20,1 (12,3)	19,7 (11,4)	19,3 (11,3)	17,3 (8,2)	17,0 (12,7)	19,1 (13,2)	15,2 (12,1)	15,5 (11,7)	17,5 (1,45)&	11,9 (1,49)&
Średnia wartość BSA w %, (SD)	30 (2,3 ^f)	34 (3,0 ^f)	28,5 (1,6 ^f)	29,9 (1,6 ^f)	28,8 (1,4 ^f)	28,6 (18,0)	28,8 (17,2)	26,7 (17,0)	27,2 (18,2)	27,2 (17,2)	26,5 (15,0)	30,3 (17,8)	24,1 (15,0)	23,8 (15,5)	24,7 (13,9)	22,1 (13,4)	15,5 (7,85)&	15,0 (10,68)&
Średnia liczba punktów	17,8 (1,1 ^f)	19,5 (1,3 ^f)	18,5 (0,7 ^f)	18,4 (0,7 ^f)	18,3 (0,6 ^f)	19,1 (8,2)	19,5 (8,8)	18,6 (8,6)	18,3 (7,6)	18,1 (7,4)	21,4 (9,3)	21,0 (8,7)	19,4 (8,0)	18,5 (6,9)	18,5 (6,0)	18,3 (6,4)	15,5 (8,46)&	15,2 (10,41)&

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z Infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Parametr	Gottlieb 2003 (II A)		Leonardi 2003 (II A)			Papp 2005 (II A)			Tyring 2006 (II A)		van de Kerkhof 2008 (II A)		Gottlieb 2011 (II A)		Strober 2011 (II A)		Bagel 2012 (II A)	
	ETA 2x2S	PL	ETA 2x2S	ETA 2xS0	PL	ETA 2x2S	ETA 2xS0	PL	ETA 2xS0	PL	ETA S0	PL	ETA 2xS0	PL	ETA 2xS0	PL	ETA 2xS0^	PL^^
w skali PASI (SD)																		
Pacjenci z PsA, n (%)	16 (28)	19 (35)	143** (22) (n = 652)			54 (28)	50 (26)	50 (26)	109 (35)	100 (33)	15* (15,6)	S* (10,9)	32 (22,7)	14 (20,6)	46 (33,1)	15 (20,8)	bd	bd
Średnia liczba punktów w skali PGA (SD)	2,8 (0,1 [*])	2,9 (0,1 [*])	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia liczba punktów w skali PtGA (SD)	4,1 (0,1 [*])	4,2 (0,1 [*])	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wskaźnik jakości życia (DLQI)	bd	bd	12,7 (0,5 [*])	11,3 (0,5 [*])	12,8 (0,6 [*])	11,5 (7,2)	11,4 (6,5)	12,2 (6,8)	12,1 (6,7)	12,5 (6,7)	13,2	13,6	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wcześniej sze leczenie metotreksatem (%)	22 (39)	20 (36)	bd	bd	bd	69 (35)	74 (38)	76 (39)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wcześniej sze leczenie cyklosporyną, n (%)	4 (7)	9 (16)	bd	bd	bd	30 (15)	34 (18)	31 (16)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wcześniej sze leczenie retinoidami p.o., n	14 (25)	13 (24)	bd	bd	bd	51 (26)	45 (23)	47 (24)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z Infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Parametr	Gottlieb 2003 (II A)		Leonardi 2003 (II A)			Papp 2005 (II A)			Tyring 2006 (II A)		van de Kerkhof 2008 (II A)		Gottlieb 2011 (II A)		Strober 2011 (II A)		Bagel 2012 (II A)	
	ETA 2x25	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50^	PL^^
(%)																		
Wcześniej ze leczenia glikokortykosteroidami	8 (14)	5 (9)	574**(88) (n = 652)			181 (92)	177 (91)	175 (91)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wcześniej ze leczenia fototerapią PUVA, n (%)	21 (37)	23 (42)	bd	bd	bd	69 (35)	63 (32)	65 (34)	bd	bd							bd	bd
Wcześniej ze leczenia fototerapią UVB, n (%)	27 (47)	26 (47)	bd	bd	bd	112 (57)	111 (57)	118 (61)	bd	bd	67* (69,8)	32* (69,6)	33 (23,4)	20 (29,4)	27 (19,4)	12 (16,7)		
Wcześniej za terapia łuszczycy, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	174 (89)	171 (88)	172 (89)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia liczba wcześniejszych terapii (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,4 (1,1)	2,4 (1,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Liczba punktów w skali 17-HAM-D (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,5 (4,6)	4,5 (5,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Parametr	Gottlieb 2003 (II A)		Leonardi 2003 (II A)			Papp 2005 (II A)			Tyring 2006 (II A)		van de Kerkhof 2008 (II A)		Gottlieb 2011 (II A)		Strober 2011 (II A)		Bagel 2012 (II A)	
	ETA 2x25	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x25	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50	PL	ETA 2x50 [^]	PL ^{^^}
Skala depresji Becka, (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8,1 (7,7)	8,4 (8,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia liczba punktów w skali FACIT-F, (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	37,5 (11,3)	38,1 (11,1)	39,4	39,2	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; *Błąd standardowy (SE)

**Odsetek pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz pacjentów leczonych wcześniej glikokortykosteroidami podany został dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, także dla nieuwzględnionej w analizie dawki 25 mg podawanej raz w tygodniu

^Pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy A, w której przez pierwsze 12 tyg. (okres analizowany w niniejszym raporcie) otrzymywali ETA 2x50, a przez kolejne 12 tyg. (od 13. tyg. do 24 tyg.) ETA 1x50 oraz placebo (wyniki po 24 tyg. nie uwzględnione w niniejszym raporcie);

^^ Pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy B, w której przez pierwsze 12 tyg. (okres analizowany w niniejszym raporcie) otrzymywali placebo dwa razy w tygodniu w postaci iniekcji podskórnych, a przez kolejne 12 tyg. (od 13. tyg. do 24 tyg.) etanercept podskórny raz w tyg. (wyniki po 24 tyg. nie uwzględnione w niniejszym raporcie);

&Parametr przedstawiony w postaci mediany wraz z zakresem (min, max)

PSA – łuszczycowe zapalenie stawów (psoriatic arthritis); BSA – zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi (body surface area); PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PtGA = Patient's Global Assessment; DLQI = Dermatology Life Quality Index; 17-HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

5.4. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*).

Kryteria włączenia jak i wykluczenia pacjentów do poszczególnych badań wykazywały między sobą nieznaczące różnice. Należy jednak podkreślić, iż w większości badań były one bardzo precyzyjne.

Do ww. badań włączano pacjentów powyżej 18 roku życia, z aktywną, lecz klinicznie stabilną łuszczycą, obejmującą $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) z minimalnym wskaźnikiem PASI ≥ 10 , którzy otrzymali przynajmniej jedną fototerapię lub terapię układową łuszczycy bądź też byli kandydatami do takiej terapii. Dodatkowo, do prób klinicznych *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* włączano pacjentów, którzy na wyjściu mieli, co najmniej 3 punkty w skali PGA. Natomiast do próby klinicznej *Bagel 2012* włączano pacjentów, którzy dodatkowo mieli określony stopień zajęcia powierzchni skóry głowy (SSA), wynoszący co najmniej 30% ze wskaźnikiem PSSI ≥ 15 . W badaniach *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* do udziału w eksperymencie dopuszczono osoby z prawidłowymi funkcjami hematologicznymi, wątroby oraz nerek. We wszystkich badaniach pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w próbie klinicznej.

Proces wyłączenia pacjentów ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Najmniej restrykcyjne kryteria włączenia przedstawiono w próbach *Gottlieb 2003, Gottlieb 2011* oraz *Strober 2011*. W przeciwieństwie do innych badań z eksperymentu *Gottlieb 2003* oraz *Bagel 2012* nie wykluczano chorych leczonych wcześniej etanerceptem lub innymi blokerami TNF. Z kolei w badaniu *Tyring 2006* wykluczano pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Próby: *Leonardi 2003, Papp 2005* oraz *Tyring 2006* przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji (po około 160 pacjentów w jednym ramieniu w badaniu *Leonardi 2003*, po około 190 w jednym z ramion w badaniu *Papp 2005* oraz po około 300 w jednym z ramion terapeutycznych w próbie *Tyring 2006*) w przeciwieństwie do badań *Gottlieb 2003* (w jednej grupie znajduje się średnio po około 55 pacjentów), *van de Kerkhof 2008* (ETA: 96 pts vs PL: 46 pts), *Strober 2011* (ETA: 139 vs PL: 72), *Gottlieb 2011* (ETA: 141 vs PL: 68) oraz *Bagel 2012* (ETA: 62 vs PL: 62). Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w ww. eksperymentach była do siebie zbliżona pod względem średniej wieku, czasu trwania łuszczycy, średniej liczby punktów w skali PASI oraz w skali DLQI (z wyjątkiem badania *Gottlieb 2003*, gdzie nie podano wartości wyjściowej dla skali DLQI oraz *Bagel 2012*, gdzie nie analizowano jakości życia). We wszystkich badaniach większy odsetek osób objętych terapią stanowili mężczyźni (około 60%).

W badaniu *Gottlieb 2003* nie zaobserwowano statystycznie znamienych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów z porównywanych grup terapeutycznych. W obu

analizowanych grupach większy odsetek osób objętych terapią stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 46,5 – 48,2 lat, a średni czas trwania łuszczycy – ok. 20 lat. Grupy nie różniły się pod względem wyjściowej liczby punktów w skali PASI, w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza, jak również przez pacjenta. Nieznacznie większy odsetek osób z łuszczycowym zapaleniem stawów wystąpił w grupie otrzymującej placebo. Rodzaj oraz liczba uprzednio przyjmowanych terapii była porównywalna pomiędzy grupą z etanerceptem a grupą z placebo.

Populacje wyjściowe w badaniu *Leonardi 2003* są także do siebie zbliżone pod względem cech demograficznych, historii oraz nasilenia choroby. W opracowaniu większy odsetek osób objętych terapią stanowią mężczyźni (63–67%). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (średni wiek wynosił ok. 45 lat). Średni czas trwania łuszczycy wynosił ok. 18,5 lat. Średnia liczba punktów w skali PASI oraz w skali DLQI również była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami.

Na podstawie informacji zawartych w powyższej tabeli odnośnie badania *Papp 2005* można wnioskować o podobieństwie badanych grup pod względem demograficznym oraz wyjściowej charakterystyki choroby. Podobnie jak w wyżej opisanych badaniach, ponad 60% włączonych do uczestnictwa w eksperymencie osób to mężczyźni, o średniej wieku 45,2 lat. Średni czas trwania choroby wynosił 20,5 lat, średnia liczba punktów w skali PASI wynosiła 19,1, a w skali DLQI – 11,7. Nie zaobserwowano również różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz odsetku osób objętych wcześniejszą terapią łuszczycy.

W eksperymencie *Tyring 2006* również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupą otrzymującą etanercept a grupą, której podawano placebo. Osoby biorące udział w eksperymencie to w większości mężczyźni (ponad 65%) w wieku około 45 lat. W grupie chorych poddanych terapii etanerceptem średnia liczba punktów w skali PASI była równa 18,3, w przypadku grupy stosującej placebo – 18,1. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami także w przypadku liczby punktów w skali DLQI oraz odsetku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *van de Kerkhof 2008* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach terapeutycznych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. W opracowaniu większy odsetek osób objętych terapią stanowią mężczyźni (ETA: 61,5% vs PL: 54,4%). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (średni wiek wynosił ok. 43,6 – 45,9 lat). Średni czas trwania łuszczycy rozciągał się od 17,3 do 19,3 lat. Średnia liczba punktów w skali PASI oraz w skali DLQI była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła odpowiednio około 21 pkt. oraz 13,4 pkt. Istotnym jest również fakt, iż odsetek pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów był niższy niż w pozostałych włączonych próbach klinicznych i wynosił maksymalnie 15%.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów z próby klinicznej *Gottlieb 2011*, jak również *Strobel 2011* były do siebie bardzo zbliżone, wskazując na podobieństwo badanych grup pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. W analizowanych eksperymentach większy odsetek osób objętych terapią stanowili mężczyźni (około 2/3). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (średni wiek wynosił ok. 45 lat). Średni czas trwania łuszczycy rozciągał się od 15 do 19 lat. Średnia powierzchnia ciała dotknięta zmianami łuszczycowymi (BSA)

wynosiła około 22%-24%, a średnia liczba punktów w skali PASI wynosiła około 18,5. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (około ¼) oraz odsetku osób objętych wcześniejszą terapią łuszczycy. Zdecydowana większość pacjentów używała miejscowo działających leków (leki zewnętrzne – 90%), a jedynie 10% stosowało wcześniej terapie układowe (4%-14%).

Autorzy badania *Bagel 2012* stwierdzili, iż populacje wyjściowe analizowanych grup terapeutycznych były między sobą równomiernie zbilansowane. W opracowaniu nieznacznie większy odsetek osób objętych terapią stanowią mężczyźni (ETA: 53,2% vs PL: 58,1%). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (mediana wieku zawierała się w zakresie 39 – 42 lat). Średni czas trwania łuszczycy rozciągał się od 11,9 lat (dla grupy PL) do 17,5 lat (dla ETA). Średnia liczba punktów w skali PASI oraz BSA była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła odpowiednio około 15,2-15,5 pkt. oraz 15,0 – 15,5%. Istotnym jest również fakt, iż wskaźnik zajęcia skóry głowy zmianami łuszczycowymi (SSA) wynosił od 60,0% do 72,5%.

Podczas dokonywania agregacji danych przeprowadzono trzy odrębne analizy statystyczne w zależności od zastosowanego schematu dawkowania: jedną dla dawki 2 razy 25 mg/tydz. do, której włączono badania – *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005* oraz *Tyring 2006*, drugą dla dawki 2 razy 50 mg/tydz. (*Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz trzecią dla dawki 50 mg raz w tygodniu (*van de Kerkhof 2008*).

We wszystkich włączonych badaniach (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) czas zastosowanego leczenia fazy *double-blind*, w którym przedstawiono wyniki dla ETA vs PL wyniósł 12 tygodni. Dodatkowo, w przypadku badania *Gottlieb 2003* zaprezentowano również wyniki ETA vs PL dla 24-tyg. okresu obserwacji. Należy podkreślić, iż w przypadku 24-tygodniowego okresu leczenia może wystąpić więcej działań niepożądanych, a także wyższa skuteczność ocenianej interwencji.

Podczas dokonywania agregacji danych w ocenie skuteczności autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przeprowadzenie analizy dla 12-tygodniowego okresu obserwacji (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz dla 24-tygodniowego okresu obserwacji (*Gottlieb 2003*). Natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa proces agregacji danych przeprowadzono niezależnie od różnic w okresach obserwacji (łącznie dla 12. i 24. tyg.).

5.5. Charakterystyka interwencji

W badaniach *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011* oraz *Bagel 2012* pacjentów losowo przypisano do grupy przyjmującej etanercept lub placebo. Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres leczenia i obserwacji
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	25 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg. i 24 tyg.
	PL	-		
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	25 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.		
	PL	-		
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	25 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.		
	PL	-		
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	PL	-		
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	50 mg raz w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	PL	-		
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	PL	-		
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.
	PL	-		
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	50 mg 2 razy w tyg.	podskórnie	12 tyg.*
	PL	-		

*Wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie zostały uwzględnione w analizie z uwagi na brak grupy placebo.

W badaniu *Gottlieb 2003* pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji do grupy przyjmującej etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg. oraz do grupy otrzymującej placebo, podskórnie, przez okres 24 tyg. Pacjenci samodzielnie wykonywali zastrzyki. W czasie leczenia dozwolone było przyjmowanie stałych dawek miejscowo działających glikokortykosteroidów o niskiej mocy oraz stosowanie szamponów opartych na dziegciu na skórę głowy, pach i pachwin.

W próbie klinicznej *Leonardi 2003* pacjenci na okres 12 tyg. zostali losowo przypisani do trzech grup przyjmujących etanercept: w dawce niskiej (25 mg raz w tyg.), średniej (25 mg 2 razy w tyg.) lub wysokiej (50 mg 2 razy w tyg.) bądź do grupy przyjmującej placebo. W niniejszym raporcie nie analizowano grupy pacjentów otrzymujących etanercept w dawce 25 mg raz w tyg., gdyż nie jest to dawka zarejestrowana. Leki i placebo były podawane podskórnie

w postaci zastrzyków. Następnie wszyscy pacjenci, także z grupy placebo, otrzymywali etanercept przez kolejne 12 tyg. Do analizy włączono jedynie wyniki dotyczące skuteczności etanerceptu w porównaniu z grupą kontrolną. W czasie trwania leczenia dozwolone było przyjmowanie miejscowo stałych dawek glikokortykosteroidów o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.

W eksperymencie *Papp 2005* pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji do jednej z trzech grup: do grupy z etanerceptem podawanym w dawce 25 mg 2 razy w tyg., do grupy z etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg., bądź do grupy przyjmującej placebo. Lek i substancja nieaktywna w postaci placebo podawane były podskórnie. W badaniu *Papp 2005* po okresie 12 tyg. wszyscy pacjenci, także z grupy placebo, rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy na tydzień przez kolejne 12 tyg. w fazie *open-label*. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki jedynie z okresu z grupą kontrolną. W czasie terapii dozwolone było przyjmowanie miejscowo stałych dawek glikokortykosteroidów o średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin oraz preparatów zawierających smoleć bądź emulsje niesteroidowe (miejscowo).

W badaniu *Tyring 2006* pacjenci zostali losowo przypisani do grupy etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. lub do grupy placebo. Etanercept oraz placebo podawano podskórnie. Zastrzyki były wykonywane samodzielnie przez pacjenta lub przez wyszkoloną do tego pomoc. Okres obserwacji wyniósł 12 tyg. Następnie pacjenci uczestniczyli w 84-tygodniowej fazie *open-label*. Do analizy włączono jedynie wyniki dotyczące efektywności etanerceptu w porównaniu z grupą kontrolną. W czasie trwania leczenia dozwolone było przyjmowanie miejscowo stałych dawek glikokortykosteroidów o średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.

W eksperymencie *van de Kerkhof 2008* pacjentów ≥ 18 r.ż. z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego poddano procesowi randomizacji (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej raz w tygodniu etanercept w dawce 50 mg (96 pacjentów) lub do grupy otrzymującej placebo (46 pacjentów). Okres fazy *double-blind* trwał 12 tyg. Po tym okresie przez następne 12 tygodni pacjenci mogli uczestniczyć w drugiej fazie badania *open-label*. W fazie drugiej wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. Podobnie jak w ww. eksperymentach, w czasie leczenia dozwolone było przyjmowanie stałych dawek miejscowo działających glikokortykosteroidów o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.

W badaniu *Gottlieb 2011* oraz *Strober 2011* pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 2:2:1 do grupy otrzymującej: brakinumab (nie będący przedmiotem niniejszej analizy); etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg. oraz placebo. Wyniki przedstawiono dla 12-tygodniowego okresu obserwacji. Należy podkreślić, iż jedynie w badaniach *Gottlieb 2011* oraz *Strober 2011* nie przedstawiono informacji dotyczących leków dozwolonych oraz zabronionych. A zatem, w tych dwóch eksperymentach możemy mieć sytuację, gdzie pacjenci nie otrzymywali dodatkowo leczenia miejscowo działającymi preparatami.

W badaniu *Bagel 2012* pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy A: otrzymującej przez pierwsze 12 tyg. etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (wyniki uwzględnione w analizie) oraz przez kolejne 12 tyg. etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu + raz w tyg. iniekcję placebo (wyniki nie uwzględnione w analizie) oraz do grupy B: otrzymującej przez pierwsze 12 tyg. placebo w postaci dwóch podskórnych iniekcji (wyniki uwzględnione w analizie), a przez

kolejne 12 tyg. etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tyg. A zatem, wyniki po 24 tyg. nie zostały uwzględnione w analizie z uwagi na brak osobnej grupy, w której pacjenci otrzymywaliby tylko placebo. W czasie leczenia dozwolone było przyjmowanie miejscowo działających glikokortykosteroidów o niskiej lub średniej mocy na skórę pach i pachwin.

Szczegółowe dane dotyczące wykazu leków dozwolonych/zabronionych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Zestawienie leków dozwolonych/zabronionych w czasie trwania badania (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)

Badanie	Leki dozwolone	Leki zabronione*
Gottlieb 2003 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane preparaty, w stabilnych dawkach, takie jak glikokortykosteroidy o niskiej mocy oraz oparte na dziegciu szampony. Powyższe leki mogły być stosowane jedynie na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane na skórę rąk i stóp.
Leonardi 2003 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
Papp 2005 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin; Miejscowo stosowane preparaty zawierające smołę, emulsje niesteroidowe. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
Tyring 2006 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
van de Kerkhof 2008 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane w innych miejscach także na skórę rąk i stóp.
Gottlieb 2011 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
Strober 2011 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
Bagel 2012 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, o niskiej lub średniej mocy na skórę pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych

*Dane dotyczące leków zabronionych, stosowanych przez pacjentów przed włączeniem do badania zostały określone w kryteriach wyłączenia

W prawie wszystkich analizowanych eksperymentach (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012) dozwolone było stosowanie (gliko)kortykosteroidów o słabym i/lub umiarkowanym działaniu, które można było stosować miejscowo na skórze głowy (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008), pach i pachwin (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012). Dodatkowo w badaniu Gottlieb 2003 można było stosować szampony zawierające dziegć, natomiast w próbie klinicznej preparaty zawierające smołę oraz emulsje niesteroidowe.

5.6. Skuteczność kliniczna

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. W badaniu *Gottlieb 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* zastosowano metodę LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja). W 4 badaniach tj. *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

We włączonych eksperymentach skuteczność leczenia oceniano wskaźnikiem stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), a także przy pomocy globalnej oceny nasilenia choroby przez lekarza (PGA) oraz pacjenta (PtGA).

Analizowanym punktem końcowym była także rozległość zmian skórnych mierzonych wskaźnikiem BSA (*Body Surface Area*) oraz ocena stanu świądu skóry przez pacjenta.

Dokonano także oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) oraz przy zastosowaniu wskaźnika SF-36 (*36 – Item Short Form Health Survey*).

W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla 17-pytaniowej skali *Hamilton Depression Rating Scale* (17-HAM-D), skali depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*) oraz skali oceniającej stopień zmęczenia/wyczerpania u pacjentów z chorobami przewlekłymi (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy fatigue*).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby, obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii oraz są istotne klinicznie z punktu widzenia pacjenta.

We wszystkich włączonych próbach klinicznych wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla 12-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo w oparciu o wyniki zaprezentowane w badaniu *Gottlieb 2003* uwzględniono również 24-tygodniowy okres obserwacji.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Opis zastosowanych skal oraz kwestionariuszy przedstawiono w *Rozdziale 16.2*.

Tabela 7.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tying 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)	
Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. i 24. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	
Procentowa poprawa w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę (\pmSD) liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 24. tyg.; MD (95% CI), p. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę (\pmSD) liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 12. tyg.; MD (95% CI), p. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 12. tyg.; Poziom istotności statystycznej (p). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 12. tyg.; Poziom istotności statystycznej (p). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Procentowa poprawa w skali PGA	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę (\pmSD) liczby punktów w skali PGA względem wartości wyjściowych; Ocena w 24. tyg.; MD (95% CI), p. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny.
Odpowiedź w skali PGA	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI).
Procentowa poprawa w skali PtGA	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę (\pmSD) liczby punktów w skali PGA względem wartości 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Odpowiedź w skali PtGA	wyjściowych; • Ocena w 24. tyg.; • MD (95% CI).							
	• Brak oceny.	• Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> w skali PtGA; • Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> w skali PtGA; • Ocena w 12. tyg.; • OR (95% CI).	• Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> w skali PtGA; • Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> w skali PtGA; • Ocena w 12. tyg.; • OR (95% CI).	• Brak oceny.	• Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> w skali PtGA; • Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> w skali PtGA; • Ocena w 12. tyg.; • OR (95% CI).	• Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> w skali PtGA; • Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> w skali PtGA; • Ocena w 12. tyg.; • OR (95% CI).	• Brak oceny.	Brak oceny.
Ocena świądu skóry przez pacjenta	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> (brak świądu); • Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> (poważny świąd); • OR (95% CI). • Średnia poprawa liczby punktów (w tym również podana w %) w ocenie stanu	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	Brak oceny.	Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Procentowa poprawa w skali BSA	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentową zmianę (\pmSD) liczby punktów w skali BSA względem wartości wyjściowych; • Ocena w 24. tyg.; • MD (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny 	<p>świądu skóry względem wartości wyjściowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom istotności statystycznej, p; • Ocena w 12. tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali BSA względem wartości wyjściowych; • Ocena w 12. tyg.;
Procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentową poprawę (\pmSD) wartości wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych; • Ocena w 24. tyg.; • MD (95% CI), p. 	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentową poprawę (\pmSD) wartości wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych; • Ocena w 12. tyg.; • MD (95% CI), p 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny 	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentową poprawę wartości wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych; • Ocena w 12. tyg. • MD (95% CI), p 	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia procentową poprawę wartości wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych; • Ocena w 12. tyg.; • Poziom istotności statystycznej, p. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Klinicznie znacząca poprawa jakości życia w skali DLQI	• Brak oceny	• Brak oceny	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano spadek o 5 lub więcej liczb punktów w skali DLQI lub uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI.; Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	• Brak oceny	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano spadek o ≥ 5 punktów w skali DLQI; Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” lub „1” na skali DLQI. Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI. Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI. Ocena w 12. tyg.; OR (95% CI). 	
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmianę liczby punktów w skali EQ-5D względem wartości wyjściowych; Ocena w 12. tyg.; Poziom istotności statystycznej (p). 	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36	• Brak oceny.	• Brak oceny.	<ul style="list-style-type: none"> Średnia końcowa liczby punktów w skali SF-36; Poziom istotności statystycznej, p; 	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Ocena w 12. tyg. • Brak oceny.	• Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 50% w skali HAM-D; • Średnia redukcja liczby punktów w skali HAM-D • Poziom istotności statystycznej, p; • Ocena w 12. tyg.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.
Ocena skuteczności leczenia w skali BDI	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 50% w skali BDI; • Średnia redukcja liczby punktów w skali BDI • Poziom istotności statystycznej, p;	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.

Punkt końcowy	Gottlieb 2003 (II A)	Leonardi 2003 (II A)	Papp 2005 (II A)	Tyring 2006 (II A)	van de Kerkhof 2008 (II A)	Gottlieb 2011 (II A)	Strober 2011 (II A)	Bagel 2012 (II A)
Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena w 12. tyg. • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 3 pkt. w skali FACIT-F; • Średnia redukcja liczby punktów w skali FACIT-F; • Poziom istotności statystycznej, p. 	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.	• Brak oceny.

5.6.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI

W prawie wszystkich włączonych do analizy badaniach głównym (tj. pierwszorzędowym) punktem końcowym była ocena stopnia redukcji zmian łuszczycowych o co najmniej 75% w skali PASI po 12 tyg. trwania obserwacji względem wartości wyjściowej (innymi słowy analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI). Wyjątek stanowi badanie *Bagel 2012*, gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana wskaźnika PSSI (*Psoriasis Scalp and Severity Index*) po 12 tyg. okresie leczenia. Ponadto w badaniu *Gottlieb 2003* dokonano oceny PASI 75 w 24. tyg. badania. We wszystkich analizowanych próbach oceniano także częstość występowania poprawy stanu skóry za pomocą wskaźnika PASI 50 oraz PASI 90 po 12 tyg. badania (w *Gottlieb 2003* dodatkowo po 24. tyg. terapii).

W próbie klinicznej *Gottlieb 2003* dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu skali PASI w czasie badania przesiewowego, w momencie rozpoczęcia leczenia, a także w 2., 4., 8., 12., 16., 20. oraz w 24. tyg. badania. W opracowaniu *Leonardi 2003* oceny tego punktu końcowego dokonano w 2., 4., 8. oraz w 12. tyg. obserwacji. W badaniu *Papp 2005* analizy tego punktu końcowego dokonano na wejściu oraz w 4., 8. i 12. tyg. terapii. W próbie *Tyring 2006* oceny tego punktu końcowego dokonano na wejściu, a następnie w 1., 2., 4., 8. oraz 12. tyg. badania.

Punktację w skali PASI oblicza się na podstawie pomiaru obszaru zmian chorobowych, zajmujących daną powierzchnię ciała (głowy, tułowia, dolnych i górnych kończyn) oraz stopnia ciężkości choroby. Stopień zajęcia powierzchni ciała (powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1%), na której występują objawy chorobowe, oblicza się z założeniem, że głowa stanowi 10% całej powierzchni ciała, tułów – 30%, kończyny górne – 20%, kończyny dolne – 40%. Na podstawie oceny rumienia, grubości i stopnia łuszczenia zmian skórnych na wymienionych wyżej częściach ciała ocenia się ciężkość choroby w skali 0–4 (im wyższa wartość, tym poważniejsze objawy). Oszacowana wartość ciężkości choroby dla każdej części ciała jest mnożona przez zajętą powierzchnię. Wyniki dla poszczególnych części ciała są sumowane, dając w rezultacie wynik PASI. Zakres tej skali waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki wywodzące się ze skali PASI to PASI 50, 75, 90, oznaczają redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

5.6.2. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008* oraz *Bagel 2012* ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę stanu skóry o co najmniej 50%, ocenianą zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa stanu skóry wg PASI; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	57	40* (70)
	PL		55	6* (11)
	ETA 2x25	24 tyg.	57	44* (77)
	PL		55	7* (13)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	94 (58)
	PL		166	24 (14)
	ETA 2x50		164	121 (74)
	PL		166	24 (14)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	126 (64)
	PL		193	18 (9)
	ETA 2x50		194	150 (77)
	PL		193	18 (9)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	311	229 (74)
	PL		306	43 (14)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	66 (68,8)
	PL		46	4 (8,7)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	62	53* (85)
	PL		62	4* (7)

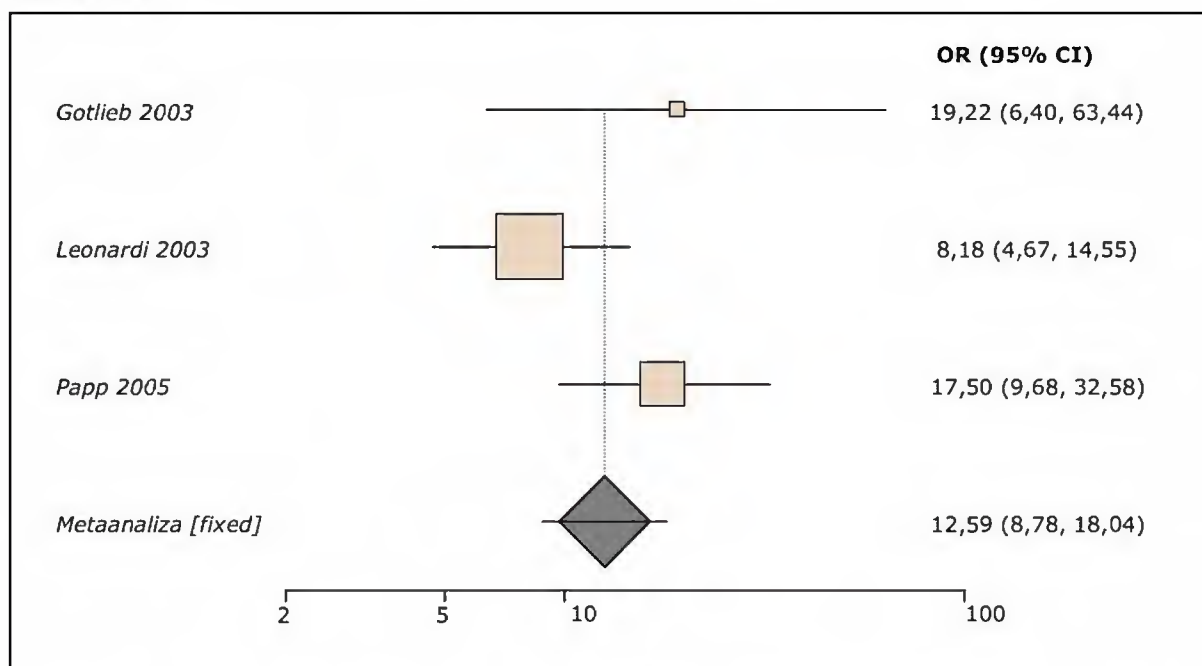
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PASI 50 była większa w grupie leczonej etanerceptem, niezależnie od dawki, w porównaniu z placebo. Potwierdzają to statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami: w badaniach *Gottlieb 2003* ($p < 0,001$; niezależnie od okresu obserwacji), *Leonardi 2003* ($p < 0,001$), *Papp 2005* ($p < 0,0001$) *Tyring 2006* ($p < 0,0001$) oraz *Bagel 2012* ($p < 0,0001$). Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wśród wszystkich zrandomizowanych do grupy z etanerceptem mieścił się w granicach 58%–85%, co sugeruje istotność kliniczną otrzymanych wyników. Jednocześnie można zauważyć, iż większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa stanu skóry wg PASI, odnotowano w grupach leczonych wyższą dawką etanerceptu (2x50 mg/tydz.).

5.6.2.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy na tydzień w porównaniu do grupy placebo, u których wystąpiła 50% poprawa stanu skóry wg PASI. Do metaanalizy włączono badanie *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* (dla próby *Gottlieb 2003* wybrano wyniki osiągnięte w 12 tyg. obserwacji).

Wykres 1.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa stanu skóry wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia 50% poprawy stanu skóry wg skali PASI wynosi 12,59 (95% CI: 8,78; 18,04), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest prawie 13 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności wyniósł: Breslow-Day = 4,500296 ($df = 2$), $p = 0,1054$, Cochran Q = 4,471144 ($df = 2$) $p = 0,1069$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 9.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	5,41 (4,10; 7,14)
NNT* (95% CI)	2 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względna wynosi 5,41 (95% CI: 4,10; 7,14). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia 50% poprawy stanu skóry w grupie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy na tydz. jest ponad 5 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, iż należy leczyć 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek 50% poprawy stanu skóry. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dodatkowo w badaniu *Gottlieb 2003* obliczono iloraz szans wystąpienia 50% poprawy stanu skóry dla pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy na tydz. po 24 tyg. obserwacji.

Wynik przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 50% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	23,21 (7,77; 73,4)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 50% wg skali PASI po 24 tyg. leczenia w grupie przyjmującej etanercept w dawce 25 mg 2 razy na tydz. wynosi 23,21 (95% CI: 7,77; 73,4), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem 25 mg 2 razy na tydz. jest ponad 23 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 11.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (*Gottlieb 2003*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	6,06 (3,15; 12,4)
NNT* (95% CI)	2 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna wynosi 6,06 (95% CI: 3,15; 12,4), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 25 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia 50% poprawy stanu skóry po 24 tyg. leczenia jest 6 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, że należy leczyć 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 24 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy

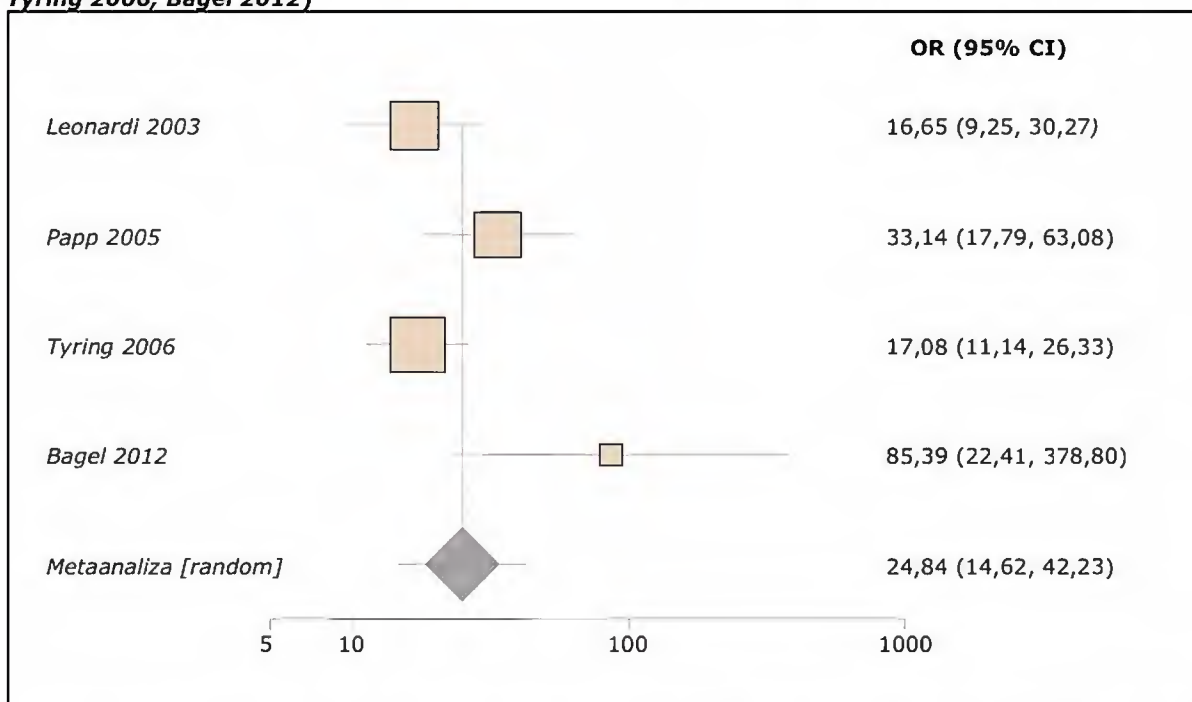
przypadek 50% poprawy stanu skóry. Wąski zakres przedziału ufności parametru NNT potwierdza kliniczną skuteczność etanerceptu ocenianą na podstawie wskaźnika PASI 50.

5.6.2.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła 50% poprawa stanu skóry, oceniana zgodnie z kryteriami PASI, dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo. Do metaanalizy włączono 4 badania (*Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2012*) z 12 tyg. okresem obserwacji.

Wykres 2.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa stanu skóry wg PASI dla 12 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2012*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia 50% poprawy stanu skóry wg PASI wynosi 24,84 (95% CI: 14,62; 42,23), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. jest prawie 25 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności wyniósł: *Breslow-Day* = 9,16999 ($df = 3$) $p = 0,0271$, *Cochran Q* = 8,889965 ($df = 3$), $p = 0,0308$ wykazało heterogeniczność wyników. Przyczyną heterogeniczności wyników mogła być zbyt mała liczebność próby klinicznej w badaniu *Bagel 2012*.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 12.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2012)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	6,37 (4,62; 8,78)
NNT* (95% CI)	2 (2; 2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo korzyść względna wynosi 6,37 (95% CI: 4,62; 8,78), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia 50% poprawy stanu skóry, ocenianej zgodnie z kryteriami PASI, w grupie leczonej etanerceptem jest ponad 6 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, iż lecząc 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, uzyskuje się jeden dodatkowy przypadek 50% poprawy stanu skóry w skali PASI. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.2.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w których etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu. W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia PASI 50.

Tabela 13.
Iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 50% wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	23,1 (7,25; 94,38)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 50% wg skali PASI po 12 tyg. leczenia w grupie przyjmującej etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. wynosi 23,10 (95% CI: 7,25; 94,38), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego grupie leczonej etanerceptem jest ponad 23 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną oraz NNT.

Tabela 14.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (van de Kerkhof 2008)

Parametr	ETA 50 vs PL
RB* (95% CI)	7,90 (3,34; 20,19)
NNT* (95% CI)	2 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna wynosi 7,90 (95% CI: 3,34; 20,19), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg przyjmowanym raz w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia 50% poprawy stanu skóry po 12 tyg. leczenia jest 7,90 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, że należy leczyć 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek 50% poprawy stanu skóry. Uzyskany wynik potwierdza kliniczną skuteczność (wąski zakres przedziału ufności parametru NNT) etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. w ocenie powyższego punktu końcowego.

5.6.3. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75

We wszystkich czterech eksperymentach ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano znaczącą poprawę stanu skóry o co najmniej 75% wg kryteriów wskaźnika PASI. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagef 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	57	17 (30)
	PL		55	1 (2)
	ETA 2x25	24 tyg.	57	32 (56)
	PL		55	3 (5)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	55 (34)
	PL		166	6 (4)
	ETA 2x50		164	81 (49)
	PL		166	6 (4)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	67 (34)
	PL		193	6 (3)
	ETA 2x50		194	96 (49)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
	PL		193	6 (3)
Tyning 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	311	147 (47)
	PL		306	15 (5)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	36 (37,5)
	PL		46	1 (2,2)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	55* (39,6)
	PL		72	5* (6,9)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	79* (56,0)
	PL		68	5* (7,4)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	62	37* (59)
	PL		62	3*(5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich porównywanych badaniach częstość występowania poprawy stanu skóry według skali PASI 75 była większa w grupie leczonej etanerceptem, niezależnie od dawki, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Potwierdzają to statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami: w badaniach *Gottlieb 2003* ($p < 0,001$, niezależnie od okresu obserwacji), *Leonardi 2003* ($p < 0,001$), *Papp 2005* ($p < 0,0001$), *Tyning 2006* ($p < 0,0001$) oraz *Bagel 2012* ($p < 0,0001$). Po 12 tyg. leczenia największy odsetek pacjentów (57%-59%), u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry według PASI, zaobserwowano w grupach pacjentów poddanych terapii etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. (odpowiednio: *Bagel 2012* i *Strober 2011*). Identyczny odsetek pacjentów (56,0%) z co najmniej 75% poprawą w skali PASI odnotowano po 24 tyg. leczenia w eksperymencie *Gottlieb 2003* dla pacjentów otrzymujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg.

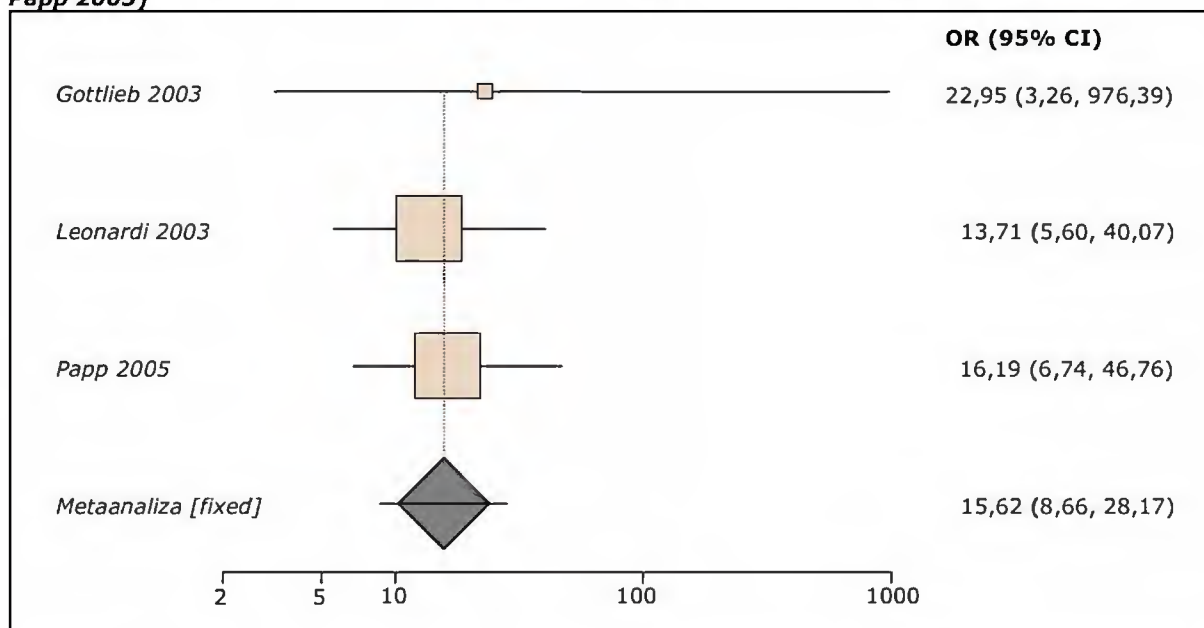
5.6.3.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z grupą placebo, u których wystąpiła 75% poprawa stanu skóry wg skali PASI. Do metaanalizy włączono eksperymenty: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* i *Papp 2005* (dla próby klinicznej *Gottlieb 2003* wybrano wyniki osiągnięte w 12 tyg. leczenia).

Ze względu na duże różnice w okresie obserwacji, z metaanalizy wyłączono wyniki opracowania *Gottlieb 2003* uzyskane w 24 tyg. leczenia, wykonano jednak odrębną analizę dla tego okresu obserwacji.

Wykres 3.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie PASI 75 jest równy 15,62 (95% CI: 8,66; 28,17), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. jest prawie 16 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,227687 (df = 2), $p = 0,8924$, Cochran Q = 0,225984 (df = 2), $p = 0,8932$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 16.

Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	10,69 (6,15; 18,57)
NNT* (95% CI)	4 (3; 4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo korzyść względną wynosi 10,69 (95% CI: 6,15; 18,57), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia 75% poprawy stanu skóry wg skali PASI w grupie leczonej etanerceptem jest prawie 11 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 4 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż należy leczyć 4 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek 75% poprawy stanu skóry. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można

wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ponadto w badaniu *Gottlieb 2003* obliczono na podstawie wyników badania iloraz szans wystąpienia 75% odpowiedzi na leczenie w skali PASI dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. po 24 tyg. leczenia. Wynik przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2 x 25	22,2 (5,90; 120,33)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *Gottlieb 2003* iloraz szans wystąpienia 75% poprawy stanu skóry wg skali PASI po 24 tyg. leczenia wynosi 22,2 (95% CI: 5,9; 120,33), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem 25 mg 2 razy w tyg. jest ponad 22 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 18.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (*Gottlieb 2003*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	10,29 (3,67; 30,57)
NNT* (95% CI)	2 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona, dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo korzyść względną wynosi 10,29 (95% CI: 3,67; 30,57), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia 75% poprawy stanu skóry wg PASI po 24 tyg. leczenia w grupie etanerceptu jest ponad 10 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, iż lecząc 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo, należy oczekiwać 1 dodatkowego przypadku wystąpienia 75% poprawy stanu skóry w skali PASI po 24 tyg. leczenia. Wąski zakres przedziału ufności parametru NNT świadczy o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

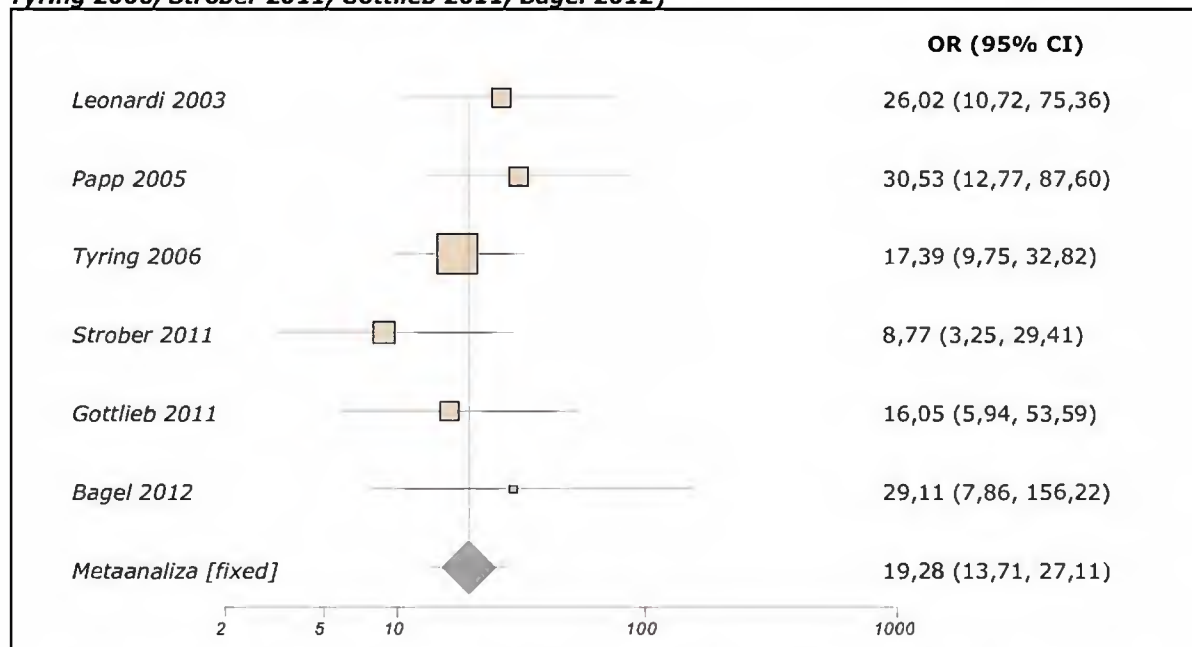
5.6.3.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa stanu skóry, oceniana zgodnie z kryteriami PASI 75, dla porównania etanerceptu w dawce

50 mg 2 razy w tyg. z placebo. Do metaanalizy włączono próby kliniczne *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012*. Okres obserwacji w badaniach tych wyniósł 12 tyg.

Wykres 4.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011*, *Bagel 2012*)



Iloraz szans obliczony w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wynosi 19,28 (95% CI: 13,71; 27,11) i wykazuje znamienność statystyczną ($p < 0,0001$). A zatem szansa wystąpienia co najmniej 75% poprawy stanu skóry wg PASI po 12 tyg. leczenia wśród pacjentów leczonych ETA 2x50 jest 19,28 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 4,902302 (df = 5), $p = 0,4279$; Cochran Q = 4,754501 (df = 5), $p = 0,4466$.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 19.

Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (*Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011*, *Bagel 2012*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	10,34 (7,61; 14,04)
NNT* (95% CI)	3 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względną wynosi 10,34 (95% CI: 7,61; 14,04), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg 2 razy w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia 75% poprawy stanu skóry wg PASI jest 10,34 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 3), co oznacza, iż należy leczyć 3 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek 75% poprawy

stanu skóry wg skali PASI. Wąski zakres przedziału ufności parametru NNT potwierdza kliniczną skuteczność etanerceptu ocenianą na podstawie wskaźnika PASI 75.

5.6.3.3. Etanercept 50 mg 1 raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w którym etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu. W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia PASI 75.

Tabela 20.
Iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	27,0 (4,15; 1119,52)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 75% wg skali PASI po 12 tyg. leczenia w grupie przyjmującej etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. wynosi 27,00 (95% CI: 4,15; 1119,52), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego grupie leczonej etanerceptem jest ponad 27 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 21.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (van de Kerkhof 2008)

Parametr	ETA 50 vs PL
RB* (95% CI)	17,25 (3,25; 98,63)
NNT* (95% CI)	3 (3; 5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względną wynosi 17,25 (95% CI: 3,25; 98,63), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg przyjmowanym raz w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia 75% poprawy stanu skóry po 12 tyg. leczenia jest 17,25 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, że należy leczyć 2 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek 75% poprawy stanu skóry. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.4. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 90

W próbach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano znaczącą poprawę stanu skóry o co najmniej 90% wg kryteriów wskaźnika PASI. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 90% poprawa stanu skóry wg PASI okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011*, *Bagel 2012*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003</i> (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	57	bd
	PL		55	0 (0)
	ETA 2x25	24 tyg.	57	12 (21)
	PL		55	0 (0)
<i>Leonardi 2003</i> (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	19 (12)
	PL		166	1 (1)
	ETA 2x50		164	36 (22)
	PL		166	1 (1)
<i>Papp 2005</i> (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	21 (11)
	PL		193	1 (1)
	ETA 2x50		194	40 (21)
	PL		193	1 (1)
<i>Tyring 2006</i> (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	311	65 (21)
	PL		306	4 (1)
<i>van de Kerkhof</i> <i>2008</i> (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	13 (13,5)
	PL		46	1 (2,2)
<i>Strober 2011</i> (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	19 *(13,7)
	PL		72	3* (4,2)
<i>Gottlieb 2011</i> (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	33* (23,4 [^])
	PL		68	1* (1,6 [^])
<i>Bagel 2012</i> (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	62	16 (25)
	PL		62	1* (2)

bd - brak danych;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Odczytane z wykresu przy użyciu programu Digitizer Pro®

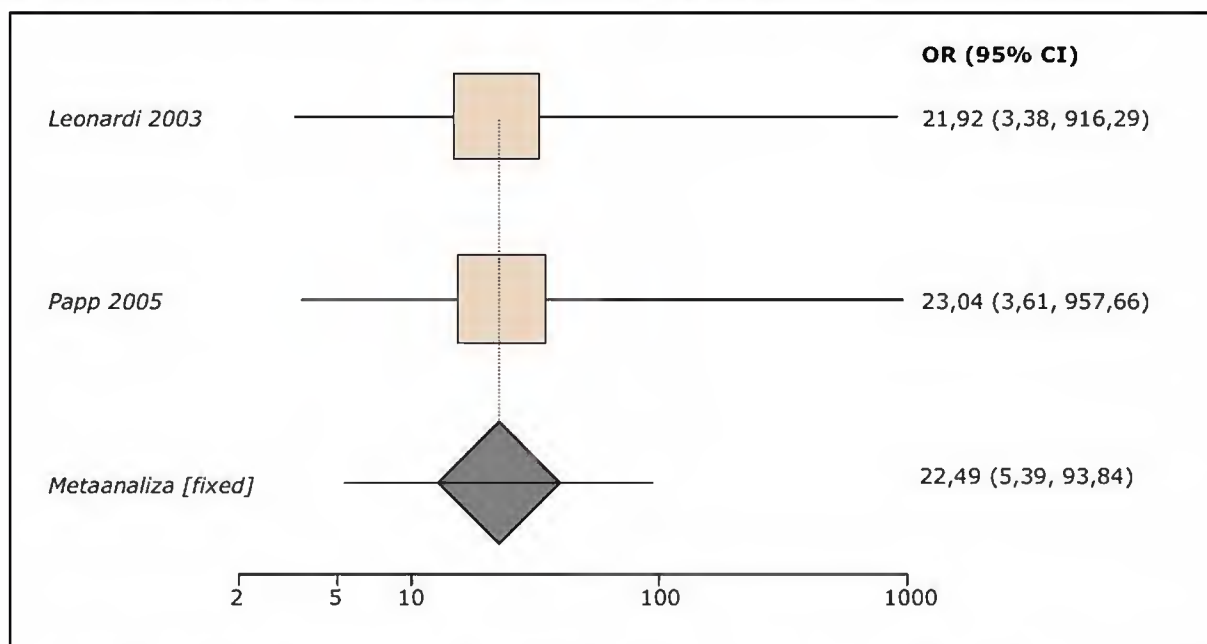
Na podstawie podanych wyników można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg skali PASI, jest większy w grupie leczonej etanerceptem (do 25%) we wszystkich dawkach w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (do 4,2%).

5.6.4.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg skali PASI w porównaniu do sytuacji wyjściowej dla dawki etanerceptu 2 x 25 mg w 12 tyg. obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie. Do analizy włączono 2 badania, w opracowaniu *Gottlieb 2003* brak kompletnych danych dotyczących tego punktu końcowego, co uniemożliwiło włączenie wyników tego badania do metaanalizy.

Wykres 5.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 90% poprawa stanu skóry wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Papp 2005*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wynosi 22,49 (95% CI: 5,39; 93,84), co oznacza, iż szansa wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg skali PASI jest 22,49 razy większa w grupie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu do grupy placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,001163 (df = 1), $p = 0,9728$, Cochran Q = 0,001163 (df = 1), $p = 0,9728$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 23.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	20,08 (4,89; 82,48)
NNT* (95% CI)	10 (8; 15)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 20,08 (95% CI: 4,89; 82,48), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% jest 20,08 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie z placebo. NNT wynosi 10 (95% CI: 8; 15), co oznacza, iż należy leczyć 10 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem 2 x 25 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek 90% poprawy stanu skóry. Uzyskany wynik potwierdza kliniczną skuteczność (wąski zakres przedziału ufności parametru NNT) etanerceptu w dawce 2 x 25 mg/tydz. w ocenie powyższego punktu końcowego.

Ze względu na fakt, iż w badaniu *Gottlieb 2003* dla porównania ETA 2 x 25 vs PL przedstawiono również wyniki w 24 tyg. leczenia, dla tego okresu obserwacji dokonano odrębnej analizy statystycznej.

Tabela 24.
Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI dla 24 tyg. obserwacji –etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	30,49 (3,14; ∞)*
	PL	

*Obliczono metodą *Mantela-Haenszela* z korektą (M-H*)

Iloraz szans wystąpienia co najmniej 90% poprawy stanu skóry wg PASI obliczony po 24 tyg. leczenia dla porównania grupy etanerceptu 2 x 25 mg z placebo wynosi 30,49 (95% CI: 3,14; ∞). Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść etanerceptu.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 25.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (*Gottlieb 2003*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	24,14 (3,18; ∞)
NNT* (95% CI)	5 (3; 8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi

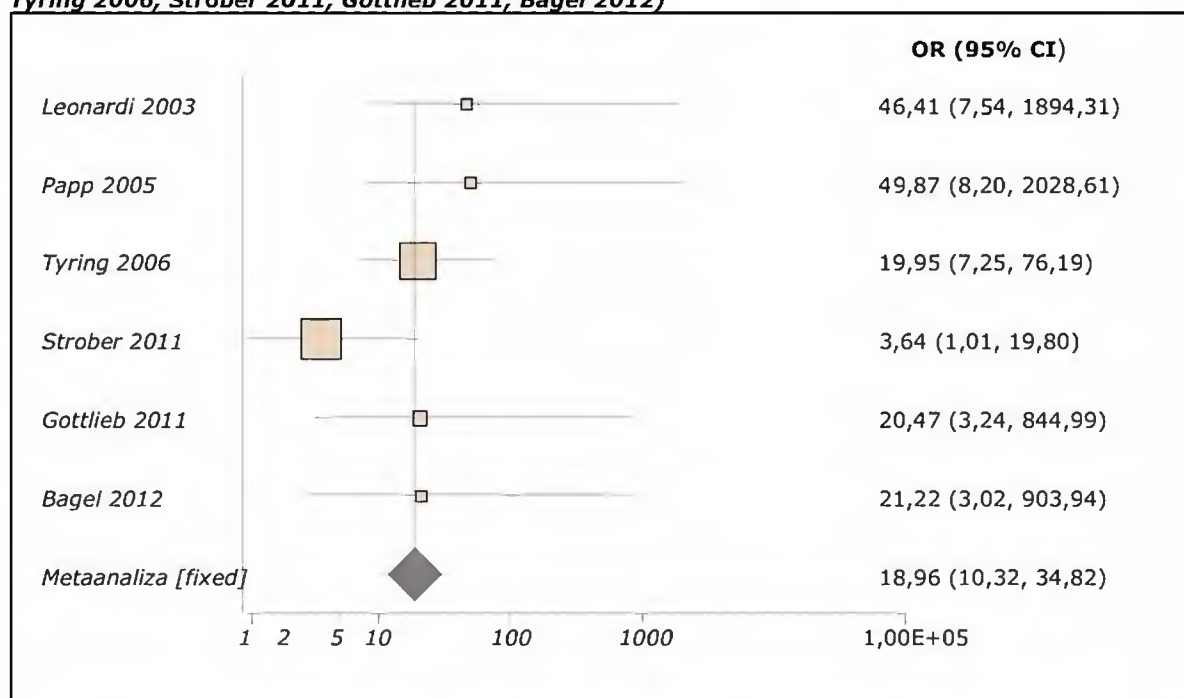
24,14 (95% CI: 3,18; ∞), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% jest 24,14 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie z placebo. NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 8), co oznacza, iż należy leczyć 5 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem 2 x 25 mg zamiast placebo przez 24 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek 90% poprawy stanu skóry. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.4.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg skali PASI w porównaniu do sytuacji wyjściowej dla dawki 2 x 50 mg etanerceptu w 12 tyg. obserwacji w stosunku do placebo przedstawiono na poniższym wykresie.

Do metaanalizy włączono 5 badań: *Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*. Poniższe wyniki zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Wykres 6.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 90% poprawa stanu skóry wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej 90% poprawy stanu skóry wg wskaźnika PASI wynosi 18,96 (95% CI: 10,32; 34,82), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie etanerceptu 2 x 50 mg jest 18,96 większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,0001$). Przeprowadzone testy na heterogeniczność Breslow-Day = 10,084682 ($df = 5$), $p = 0,0729$; Cochran Q = 8,357158 ($df = 5$), $p = 0,1376$ nie wykazały heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 26.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	15,49 (8,64; 27,77)
NNT* (95% CI)	6 (5; 6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 x w tyg. z placebo wynosi 15,49 (95% CI: 8,64; 27,77), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% jest 15,49 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 6 (95% CI: 5; 6). Należy leczyć 6 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek 90% poprawy stanu skóry. Uzyskany wynik świadczy o istotności klinicznej zastosowanego leczenia (wąski zakres przedziału ufności parametru NNT).

5.6.4.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w którym etanercept podawany był w dawce 50 mg raz w tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia PASI 90.

Tabela 27.
Iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	7,05 (0,99; 306,07)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 90% wg skali PASI po 12 tyg. leczenia w grupie przyjmującej etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. wynosi 7,05 (95% CI: 0,99; 306,07), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego grupie leczonej etanerceptem jest ponad 7,05 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest na pograniczu istotności statystycznej.

W związku z tym, obliczono pozostałe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 28.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (van de Kerkhof 2008)

Parametr	ETA 50 vs PL
RB* (95% CI)	6,23 (1,12; 36,82)
NNT* (95% CI)	9 (5; 85)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna wynosi 6,23 (95% CI: 1,12; 36,82), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg przyjmowanym raz w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia 90% poprawy stanu skóry po 12 tyg. leczenia jest 6,23 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 85), co oznacza, że należy leczyć 9 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek 90% poprawy stanu skóry. Na podstawie wysokiej górnej granicy przedziału ufności można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.5. Procentowa poprawa w skali PASI (% PASI improvement)

W opracowaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008* oceniano procentową poprawę w skali PASI określoną jako średnią procentową zmianę liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych. W badaniu *Gottlieb 2003* oceny tego punktu końcowego dokonano w 24 tyg. obserwacji, natomiast w próbach klinicznych *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008* w 12 tyg.

Dokładne dane zamieszczono poniżej.

Tabela 29.
Średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PASI po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana (poprawa) liczby punktów w skali PASI w % względem wartości wyjściowych, SD	Różnica średnich zmian* (95% CI)	Istotność statystyczna, p
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	67 (30,2)*	66,0* (50,3; 81,7;)	p < 0,001
	PL		55	1 (51,9)*		
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	52,6 (34,4)*	38,6* (31,3; 45,9;)	p < 0,001
	PL		166	14,0 (33,5)*		
	ETA 2x50		164	64,2 (30,7)*	50,2* (43,3; 57,1)	p < 0,001
	PL		166	14,0 (33,5)*		
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	57	bd	p < 0,0001
	PL		193	0,2		
	ETA 2x50		194	68	bd	p < 0,0001
	PL		193	0,2		
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	55,4	bd	p < 0,0001
	PL		46	-9,4		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich analizowanych badaniach średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PASI była większa w grupie pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu do grupy osób przyjmujących placebo.

Obliczone na podstawie wyników opracowań *Gottlieb 2003* oraz *Leonardi 2003* różnica średnich zmian wyrażonej w procentach po zakończeniu leczenia dla porównania 2 x 25 mg etanerceptu z placebo wynoszą odpowiednio 66 p.p. (95% CI: 50,3; 81,7) oraz 38,6 p.p. (95% CI: 31,3; 45,9). W badaniu *Leonardi 2003* różnice średnich zmian dla porównania 2 x 50 mg etanerceptu z placebo wynosi 50,2 p.p. (95% CI: 43,3; 57,14). Wyniki są istotne statystycznie na korzyść grupy eksperymentalnej. W obserwacji *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008* brak precyzyjnych danych liczbowych uniemożliwił przeprowadzenie dalszych analiz statystycznych.

Ze względu na duże rozbieżności pomiędzy badaniami w okresach obserwacji (badanie *Leonardi 2003* – 12 tyg., badanie *Gottlieb 2003* – 24 tyg.) niemożliwe było dokonanie agregacji poszczególnych wyników.

W próbach klinicznych *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* największą poprawę zaobserwowano w grupie pacjentów otrzymujących etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg.

Pomiędzy poszczególnymi badaniami odnotowano znaczącą heterogeniczność w grupach pacjentów zrandomizowanych do przyjmowania placebo ponieważ procentowa poprawa liczby punktów w skali PASI wahała się od -9,4 do 14 p.p.

5.6.6. Procentowa poprawa w skali PGA (*Physician's Global Assessment*)

W badaniu *Gottlieb 2003* oceniano poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (*Physician's Global Assessment*). Ocenianym punktem końcowym jest średnia procentowa poprawa w skali *Physician's Global Assessment* zdefiniowana jako średnia procentowa zmiana liczby punktów po 24-tygodniowym okresie obserwacji przedstawiony względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PGA względem wartości wyjściowych: okres obserwacji: 24 tyg.; ETA 2x25 vs PL (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana p.p. w skali <i>Physician's Global Assessment</i> (SD)	Różnica średnich zmian * (95% CI)	Istotność statystyczna, p
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	46 (30,2)*	48* (36,9; 59,1)	p < 0,001
	PL		55	-2 (29,7)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W opracowaniu *Gottlieb 2003* poprawę liczby punktów w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza uzyskali jedynie pacjenci z grupy otrzymującej etanercept (46%), natomiast w grupie placebo nastąpiło pogorszenie w tej skali o 2%. Różnica średnich procentowych zmian określająca poprawę liczby punktów w skali *Physician's Global Assessment* wynosi 48 p.p. (95% CI: 36,9; 59,1). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu.

Ponadto w badaniu *Gottlieb 2003* przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wyniku *clear* bądź *minimal* po 24 tygodniach leczenia. Jednakże wyniki te podano wyłącznie dla pacjentów leczonych aktywnie: dla grupy otrzymującej etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu rezultat *clear* lub *almost clear/minimal* w ogólnej ocenie dermatologicznej uzyskało 30 pacjentów (53%). Autorzy podkreślili, że różnica pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie (p < 0,001).

5.6.7. Odpowiedź w skali PGA (*static Physician's Global Assessment*)

W próbach klinicznych *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* dokonano oceny nasilenia łuszczycy na podstawie 6-stopniowej skali PGA (*Physician's Global Assessment*) tzw. odpowiedzi PGA. Ocenę w skali PGA przeprowadzał lekarz.

Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano sześciopunktową skalę (od 0 do 5), w której wyższy stopień wskazuje na cięższy stan choroby (0 oznacza brak znamion choroby, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby). Ocenianym punktem końcowym jest odsetek pacjentów,

którzy po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskali 0 punktów (*cleared disease* = brak oznak choroby) lub maksymalnie 1 punkt (*almost clear* = zmiany w niewielkim stopniu). W dwóch analizowanych badaniach oceny ww. punktu końcowego dokonano w 12 tyg. obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w skali PGA 0/1 dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA (2x25; 2x50; 50) vs PL (Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	55 (34)
	PL		166	8 (5)
	ETA 2x50		164	81 (49)
	PL		166	8 (5)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	77 (39)
	PL		193	7 (4)
	ETA 2x50		194	111 (57)
	PL		193	7 (4)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	37 (38,5)
	PL		46	2 (4,3)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	41* (29,5)
	PL		72	3* (4,2)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	56* (39,7)
	PL		68	2* (2,9)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	62	34* (54)
	PL		62	3* (5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż w powyższych eksperymentach w grupach pacjentów leczonych etanerceptem, niezależnie od wysokości dawki, zaobserwowano zdecydowanie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik *clear* lub *almost clear* w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Należy podkreślić, iż największy odsetek pacjentów, odnotowano w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 50 mg.

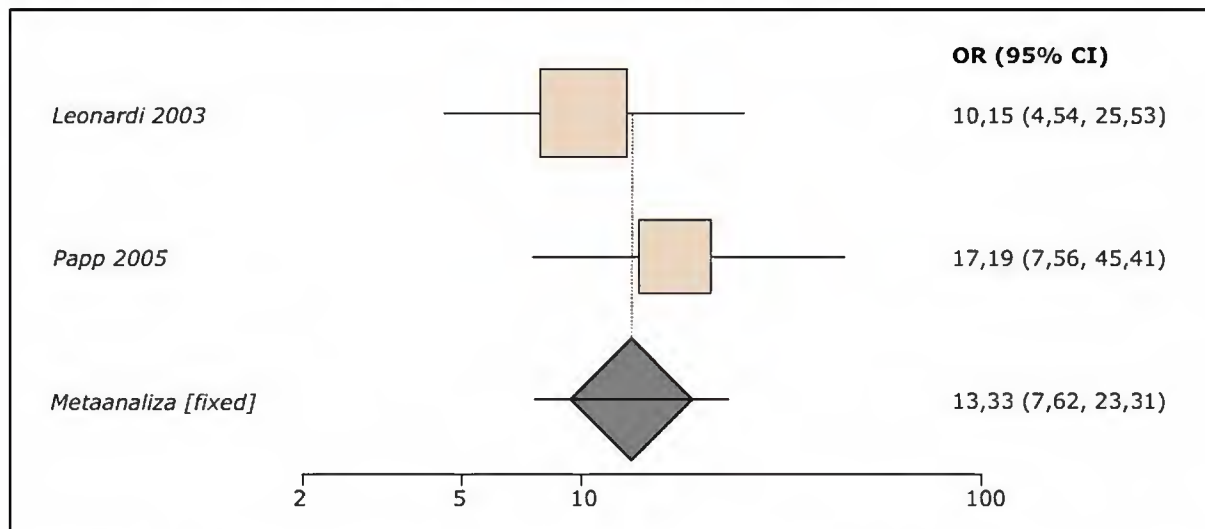
5.6.7.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy na tydzień w porównaniu z grupą przyjmującą placebo,

u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *clear* lub *almost clear* w 12 tyg. badania w porównaniu do wartości wyjściowej.

Wykres 7.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w skali PGA 0/1 w 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku 0 lub 1 w skali PGA dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wynosi 13,33 (95% CI: 7,62; 23,31). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 25 mg jest ponad 13 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść ocenianej Interwencji ($p < 0,0001$). Test heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 0,853001 (df = 1), $p = 0,3557$, Cochran Q = 0,848666 (df = 1), $p = 0,3569$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 32.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi w skali PGA 0/1 (Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	8,83 (5,28; 14,77)
NNT* (95% CI)	4 (3; 4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

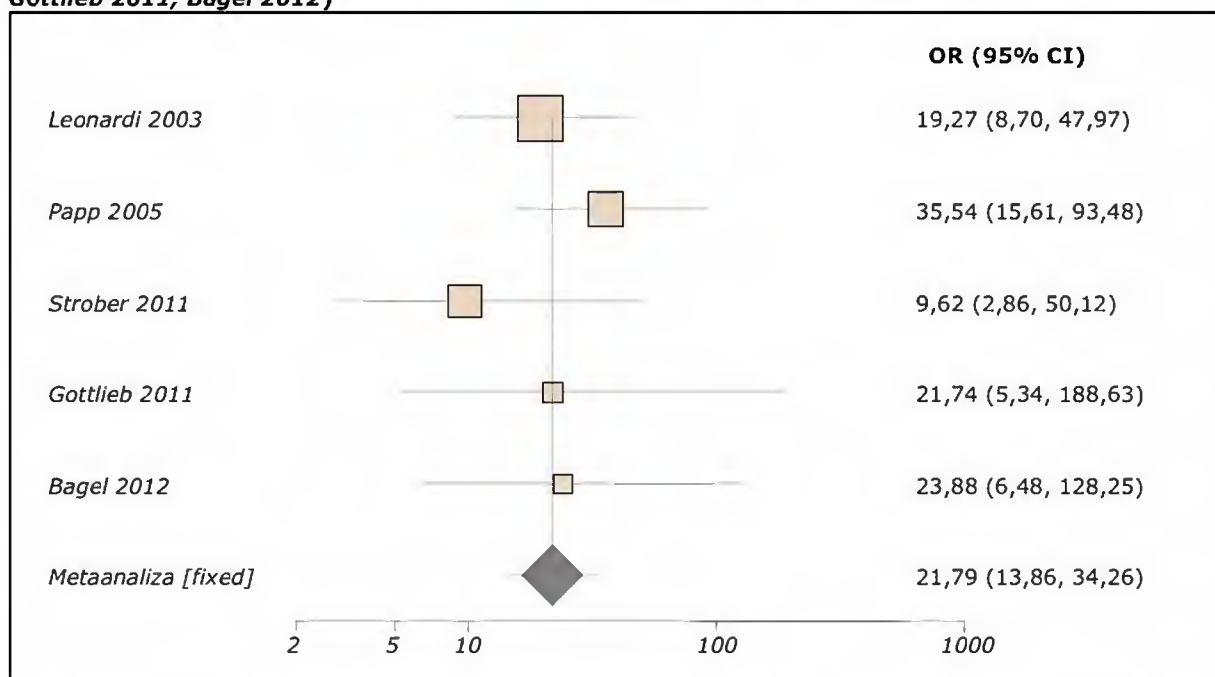
Obliczona dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. z placebo korzyść względną wynosi 8,83 (95% CI: 5,28; 14,77), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *clear* lub *almost clear* jest prawie 9 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 4), co oznacza, iż należy leczyć 4 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 25 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. przez 12 tygodni zamiast placebo, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia wyniku *clear* lub *almost clear*. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować

o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.7.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *clear* lub *almost clear* w 12 tyg.

Wykres 8.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w skali PGA 0/1 w 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 w 12 tyg. leczenia wynosi 21,79 (95% CI: 13,86; 34,26). Oznacza to, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 50 mg jest 21,79 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamienny na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 3,396734 (df = 4), $p = 0,4938$; Cochran Q = 3,276752 (df = 4), $p = 0,5126$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 33.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 (Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	11,80 (7,85; 17,76)
NNT* (95% CI)	3 (2; 3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna, obliczona dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 50 mg i placebo wynosi 11,80 (95% CI: 7,85; 17,76). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest 11,80 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 3), zatem lecząc 3 pacjentów etanerceptem zamiast placebo przez okres 12 tygodni, można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wyniku *clear* lub *almost clear*. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.7.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w których etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1.

Tabela 34.
Iloraz szans wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50 PL	13,80 (3,21; 122,66)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali PGA po 12 tyg. leczenia w grupie przyjmującej etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. wynosi 13,80 (95% CI: 3,21; 122,66), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest ponad 13,80 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 35.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 (van de Kerkhof 2008)

Parametr	ETA 50 vs PL
RB* (95% CI)	8,86 (2,58; 32,70)
NNT* (95% CI)	3 (3; 5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna wynosi 8,86 (95% CI: 2,58; 32,70), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg przyjmowanym raz w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 po 12 tyg. leczenia jest 8,86 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, że należy leczyć 3 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem

w dawce 50 mg raz w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi PGA 0/1. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.8. Procentowa poprawa w skali PtGA (*Patient's Global Assessment*)

W badaniu *Gottlieb 2003* pacjenci indywidualnie dokonywali oceny nasilenia łuszczycy w skali PGA (*Patient's Global Assessment*). Ocenianym punktem końcowym jest średnia procentowa poprawa w skali *Patient's Global Assessment* zdefiniowana jako średnia procentowa zmiana liczby punktów po 24-tygodniowym okresie obserwacji przedstawiona względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PtGA względem wartości wyjściowych; okres obserwacji: 24 tyg.; ETA 2x25 vs PL (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana p.p. w skali PtGA (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)	Istotność statystyczna, p
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	62 (37,7)*	55 (41,14; 68,86)	p < 0,001
	PL		55	7 (37,1)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Gottlieb 2003* znacznie większy procent poprawy w skali *Patient's Global Assessment* uzyskały osoby z grupy otrzymującej etanercept (62%) w porównaniu do grupy placebo (7%) (p < 0,001). Różnica średnich procentowych zmian wyniosła 55 p.p. (95% CI: 41,14; 68,86). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu.

5.6.9. Odpowiedź w skali PtGA (*Patient's Global Assessment*)

Natomiast w opracowaniach *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008* jako punkt końcowy analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik *good* bądź *severe* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta (*Patient's Global Assessment*). Zestawienie szczegółowych danych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik *good* bądź *severe* w skali PtGA w 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	
				Good	Severe
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	18 (11)	15 (9)
	PL		166	0 (0)	40 (24)
	ETA 2x50		164	32 (20)	6 (4)
	PL		166	0 (0)	40 (24)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	21 (11)	13 (7)
	PL		193	0 (0)	40 (21)
	ETA 2x50		194	40 (21)	4 (2)
	PL		193	0 (0)	40 (21)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	15 (15,6)	4 (4,2)
	PL		46	0 (0,0)	17 (37,0)

W obu porównywanych badaniach w 12 tyg. leczenia wystąpienie wyniku *good* zaobserwowano jedynie w grupie pacjentów otrzymujących etanercept. W żadnym z eksperymentów nie odnotowano wyniku *good* dla grupy placebo.

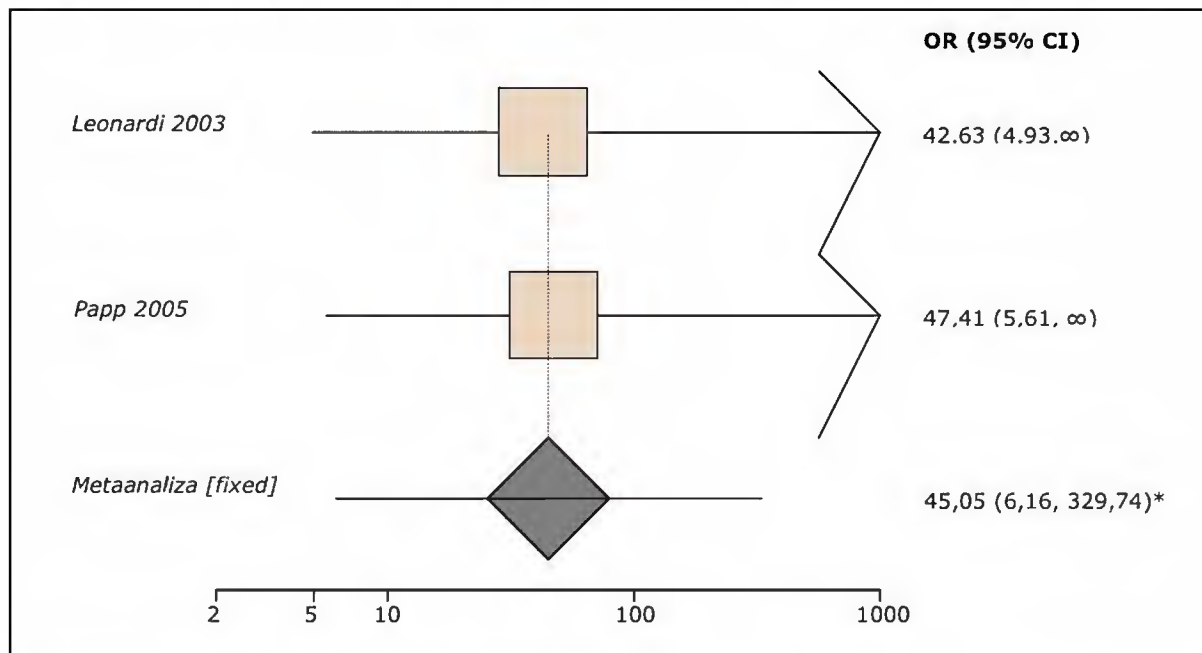
W próbach klinicznych *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* częstość wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA była zdecydowanie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu do grupy etanerceptu.

5.6.9.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy na tydz. w porównaniu do grupy placebo, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *good* w 12 tyg. obserwacji.

Wykres 9.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *good* w skali PtGA po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczono metodą M-H (Mantela-Heanszela z korektą)

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta wynosi 45,05 (95% CI: 6,16; 329,74), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 25 mg jest ponad 45,05 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności wyniósł: Breslow-Day = 0,974519 (df = 1), $p = 0,3236$; Cochran Q = 0,002739 (df = 1), $p = 0,9583$. Nie wykazano heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 38.

Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	40,15 (5,55; 290,65)
NNT* (95% CI)	10 (8; 13)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

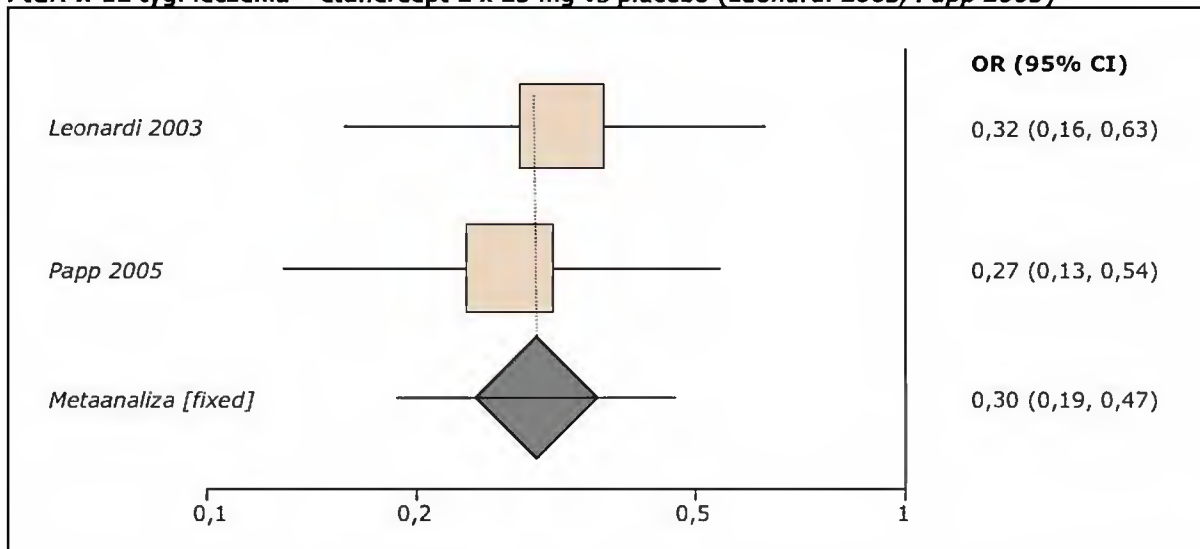
Korzyść względną dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 40,15 (95% CI: 5,55; 290,65), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA jest 40,15 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie z placebo. NNT wynosi 10 (95% CI: 8; 13), co oznacza, iż należy leczyć 10 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem 2 x 25 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek wyniku *good* w skali PtGA. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla

parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Natomiast na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy na tydzień w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *severe* w 12 tyg. obserwacji.

Wykres 10.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *severe* w skali PtGA w 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA wynosi 0,30 (95% CI: 0,19; 0,47), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 2 x 25 mg etanerceptu stanowi 30% tej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 0,128186 (df = 1), $p = 0,7203$, Cochran Q = 0,128131 (df = 1), $p = 0,7204$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 39.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA (Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RR* (95% CI)	0,35 (0,23; 0,53)
NNT* (95% CI)	8 (5; 12)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Ryzyko względne wynosi 0,35 (95% CI: 0,23; 0,53), co oznacza, iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 2 x 25 mg etanerceptu stanowi 35% tego ryzyka w grupie placebo. NNT jest równe 8 (95% CI: 5; 12), co oznacza, że należy leczyć przez 12 tygodni 8 pacjentów etanerceptem zamiast placebo, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku uzyskania wyniku *severe* w skali PtGA. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica

przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

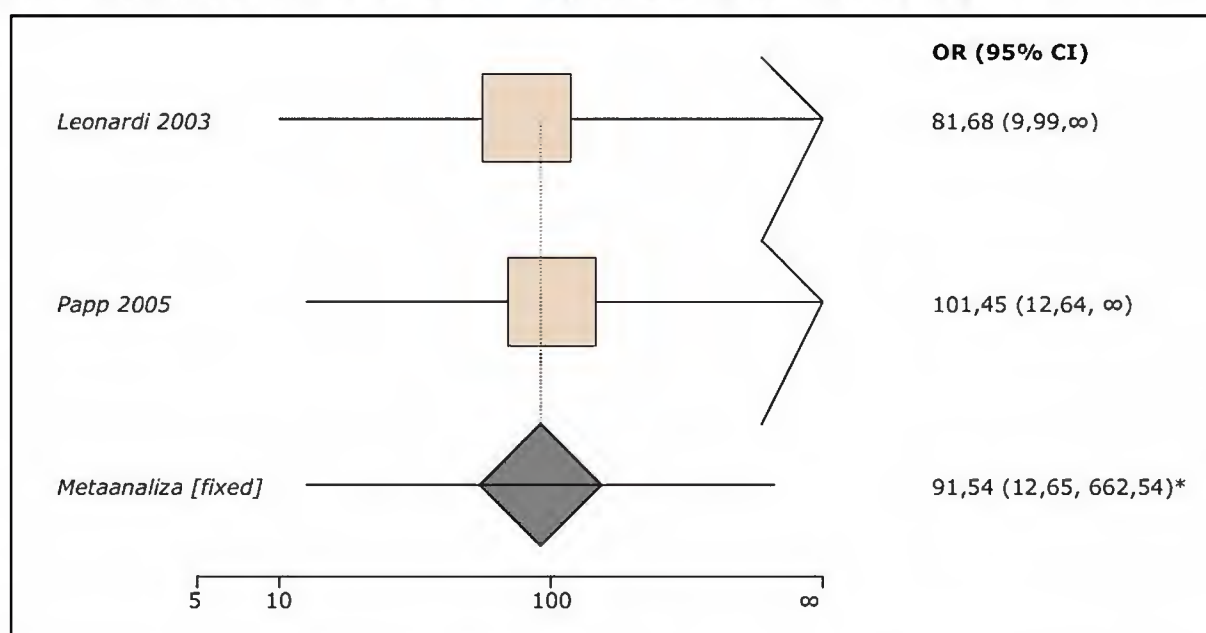
5.6.9.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W badaniach *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* przedstawiono również wyniki dla omawianego punktu końcowego w przypadku porównania ETA 2x50 vs PL.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *good* w skali PtGA po 12-tygodniowym okresie leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 11.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *good* w skali PtGA w 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Papp 2005*)



Obliczono metodą M-H (*Mantela-Haenszela* z korektą)

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta wynosi 91,54 (95% CI: 12,65; 662,54), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 50 mg jest ponad 91,54 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny, na korzyść aktywnej substancji ($p < 0,0001$). Test heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 0,987154 (df = 1), $p = 0,3204$; Cochran Q = 0,01154 (df = 1), $p = 0,9145$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 40.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)

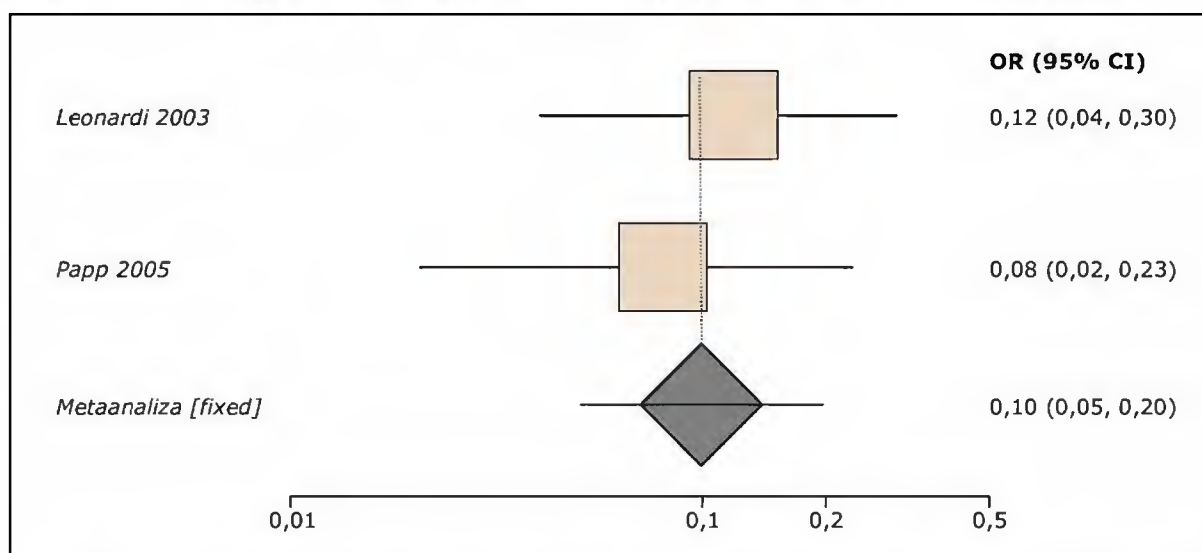
Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	73,21 (10,23; 524,15)
NNT* (95% CI)	5 (5; 7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względna dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 73,21 (95% CI: 10,23; 524,15), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA jest 73,21 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie z placebo. NNT wynosi 5 (95% CI: 5; 7), co oznacza, iż należy leczyć 5 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem 2 x 50 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek wyniku *good* w skali PtGA. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ponadto na podstawie dostępnych danych wykonano metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z grupą osób przyjmującą placebo, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *severe* w skali PtGA po 12 tyg. badania.

Wykres 12.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku *severe* w skali PtGA w 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA wynosi 0,1 (95% CI: 0,05; 0,2), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 2 x 50 mg etanerceptu stanowi 10% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamiennej statystycznie na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 0,320816 ($df = 1$), $p = 0,5711$, Cochran Q = 0,319837 ($df = 1$), $p = 0,5717$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 41.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących efektywności klinicznej dla punktu końcowego: wystąpienie wyniku severe w skali PtGA (Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
RR* (95% CI)	0,13 (0,07; 0,24)
NNT* (95% CI)	6 (5; 7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wystąpienia wyniku severe wynosi 0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), co oznacza, iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 2 x 50 mg etanerceptu stanowi 13% tego ryzyka w grupie placebo. NNT jest równe 6 (95% CI: 5; 7), dlatego też należy leczyć 6 pacjentów etanerceptem zamiast placebo, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku uzyskania wyniku severe. Otrzymana wartość parametru NNT (wąski zakres przedziału ufności) świadczy o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

W badaniu Papp 2005 w 12 tyg. leczenia 87% pacjentów z placebo oceniło stan nasilenia choroby w zakresie od 3 do 5 (umiarkowany – ciężki) na sześciostopniowej skali globalnej oceny nasilenia choroby przez pacjenta w porównaniu do 21–34% pacjentów w grupie z etanerceptem (wyniki podane łącznie dla dwóch dawek etanerceptu). W 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów z etanerceptem 67–79% pacjentów oceniło stan nasilenia swojej choroby w zakresie od 0–2 (minimalny, bez choroby – dobry) w porównaniu do jedynie 13% pacjentów w grupie z placebo.

5.6.9.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w których etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 42.
Iloraz szans wystąpienia wyniku good oraz severe w skali PtGA po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Odpowiedź w skali PtGA	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	Wynik "good"	ETA 50	17,69 (1,91; ∞)^
		PL	
	Wynik „severe”	ETA 50	0,07 (0,02; 0,26)
		PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych

Obliczony metodą M-H z korektą pól zerowych iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta wynosi 17,69 (95% CI: 1,91; ∞), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem w dawce 50 mg jest 17,69 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny, na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast obliczony iloraz szans wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA wynosi 0,07 (95% CI: 0,02; 0,26), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 50 mg etanerceptu stanowi 7% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść etanerceptu.

Dla omawianego punktu końcowego wyliczono parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 43.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PtGA (van de Kerkhof 2008)

Odpowiedź w skali PtGA	Parametr	ETA 50 vs PL
Wynik "good"	RB* (95% CI)	15,02 (2,08; 108,38)
	NNT* (95% CI)	7 (5; 10)
Wynik „severe”	RR* (95% CI)	0,10 (0,04; 0,30)
	NNT* (95% CI)	4 (3; 6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względną dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg raz w tyg. z placebo wynosi 15,02 (95% CI: 2,08; 108,38), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA jest 15,02 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie z placebo. Uzyskany wynik jest istotny na korzyść etanerceptu. NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 10), co oznacza, iż należy leczyć 7 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem 50 mg/tydz. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek wyniku *good* w skali PtGA. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia wyniku *severe* wynosi 0,10 (95% CI: 0,04; 0,30), co oznacza, iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 50 mg etanerceptu stanowi 10% tego ryzyka w grupie placebo. NNT jest równe 4 (95% CI: 3; 6), dlatego też należy leczyć 4 pacjentów etanerceptem zamiast placebo, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku uzyskania wyniku *severe*. Otrzymana wartość parametru NNT (wąski zakres przedziału ufności) świadczy o istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

5.6.10. Ocena świądu skóry przez pacjenta

W badaniu *Papp 2005* analizowano poziom nasilenia świądu skóry pacjentów. Do oceny świądu skóry zastosowano 6-punktową skalę, w której 0 oznacza brak świądu (*good*), natomiast 5 – ciężki

świąd (severe).

Ocenionym punktem końcowym jest liczba pacjentów, u których w 12 tyg. obserwacji nastąpił brak świądu (wynik *good*), jak również poważny świąd (wynik *severe*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik *good* (brak świądu) bądź *severe* (ciężki świąd) w 12 tyg. obserwacji; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (*Papp 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	
				<i>Good</i>	<i>Severe</i>
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	53 (27)	8 (4)
	PL		193	3 (2)	48 (25)
	ETA 2x50		194	49 (25)	11 (6)
	PL		193	3 (2)	48 (25)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość występowania braku świądu skóry jest większa w grupie pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu do grupy pacjentów z placebo ($p < 0,0001$). Natomiast częstość występowania ciężkiego świądu jest większa w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Szczegółowe dane dotyczące obliczonych ilorazów szans przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Obliczone ilorazy szans wystąpienia wyniku *good* (brak świądu) lub *severe* (ciężki świąd) po 12 tyg. leczenia (*Papp 2005*)

Badanie	Stopień świądu	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	<i>Good</i> (brak świądu)	ETA 2x25	23,5 (7,33; 119,1)
		PL	
		ETA 2x50	21,4 (6,66; 108,83)
		PL	
	<i>Severe</i> (ciężki świąd)	ETA 2x25	0,13 (0,05; 0,28)
		PL	
		ETA 2x50	0,18 (0,08; 0,37)
		PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone na podstawie danych badania *Papp 2005* ilorazy szans wystąpienia wyniku *good* w ocenie stanu świądu skóry przez pacjenta dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 25 mg oraz 2 x 50 mg z placebo wynoszą odpowiednio 23,5 (95% CI: 7,33; 119,1) oraz 21,4 (95% CI: 6,66;

108,83). Oznacza to, iż szanse wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem 25 bądź 50 mg 2 razy w tyg. są 23,5 i 21,4 razy większe od analogicznej szansy w grupie z placebo. Wyniki są statystycznie znamienne na korzyść aktywnego leczenia.

Obliczone na podstawie danych badania *Papp 2005* ilorazy szans wystąpienia wyniku *severe* (ciężki świąd) w ocenie stanu świądu skóry przez pacjenta dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 25 mg oraz 2 x 50 mg z placebo wyniosły 0,13 (95% CI: 0,05; 0,28) oraz 0,18 (95% CI: 0,08; 0,37). Oznacza to, że szanse wystąpienia wyniku *severe* w grupie leczonej etanerceptem 25 bądź 50 mg 2 razy w tyg. stanowią odpowiednio 13% i 18% tej szansy w grupie placebo. Wyniki są statystycznie znamienne na korzyść etanerceptu.

Dla wystąpienia wyniku *good* (brak świądu) obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 46.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku *good* (brak świądu) (*Papp 2005*)

Parametr	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	17,4 (5,92; 52,04)	16,25 (5,51; 48,72)
NNT* (95% CI)	4 (4; 6)	5 (4; 6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Uzyskana z porównania etanerceptu przyjmowanego 2 razy w tyg. w dawce 25 mg z placebo korzyść względną wynosi 17,4 (95% CI: 5,92; 52,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *good* po 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących etanercept jest ponad 17 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 4 (95% CI: 4; 6), co oznacza, iż lecząc przez 12 tygodni 4 pacjentów etanerceptem w wysokości 25 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. uzyskuje się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia braku świądu wg oceny stanu świądu przez pacjenta. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dla porównania etanerceptu 2 x 50 mg z placebo obliczona korzyść względną wynosi 16,25 (95% CI: 5,51; 48,72). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku *good* po 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg. jest ponad 16 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 5 (95% CI: 4; 6). Lecząc przez 12 tygodni 5 pacjentów etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. uzyskuje się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia wyniku *good* (brak świądu) wg oceny stanu świądu przez pacjenta. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dla wystąpienia wyniku *severe* (ciężki świąd) obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 47.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku severe (ciężki świąd) (Papp 2005)

Parametr	ETA 2 x 25 vs PL	ETA 2 x 50 vs PL
RR* (95% CI)	0,16 (0,08; 0,33)	0,23 (0,12; 0,42)
NNT* (95% CI)	5 (4; 8)	6 (4; 9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Uzyskane z porównania etanerceptu przyjmowanego 2 razy w tyg. w dawce 25 mg z placebo ryzyko względne wynosi 0,16 (95% CI: 0,08; 0,33), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku severe po 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących etanercept stanowi 16% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Skuteczność kliniczną potwierdza parametr NNT, który wynosi 5 (95% CI: 4; 8). Aby uniknąć jednego przypadku wystąpienia wyniku severe, należy leczyć przez 12 tygodni 5 pacjentów etanerceptem w dawce 25 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. zamiast placebo.

Dla porównania etanerceptu przyjmowanego 2 razy w tyg. w dawce 50 mg z placebo obliczone ryzyko względne wynosi 0,23 (95% CI: 0,12; 0,42). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku severe po 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących etanercept stanowi 23% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 9). Aby uniknąć jednego przypadku wystąpienia wyniku – ciężki świąd, należy leczyć 6 pacjentów przez 12 tygodni etanerceptem w dawce 50 mg przyjmowanym 2 razy w tyg. zamiast placebo. Uzyskany wynik potwierdza kliniczną skuteczność (wąski zakres przedziału ufności parametru NNT) etanerceptu w ocenie powyższego punktu końcowego.

W badaniu Papp 2005 w 12 tyg. leczenia 80% pacjentów z placebo oceniło stan świądu skóry w zakresie od 3 do 5 (umiarkowany – ciężki) na sześciostopniowej skali oceny stanu świądu skóry, w porównaniu do 21–26% pacjentów w grupie etanerceptu (wyniki podane łącznie dla dwóch dawek etanerceptu). W 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów z etanerceptem 74–78% pacjentów oceniło stan świądu skóry w zakresie 0–2 (bez świądu – świąd minimalny), w porównaniu do jedynie 20% pacjentów w grupie z placebo.

Ponadto w badaniu Papp 2005 ocenianym punktem końcowym jest średnia poprawa liczby punktów uzyskanych w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Z uwagi na brak podanych wartości odchylenia standardowego (SD) niemożliwym było przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych.

Tabela 48.
Średnia poprawa liczby punktów względem wartości wyjściowych w ocenie stanu świądu skóry w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej (Papp 2005)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia poprawa liczby punktów w ocenie stanu świądu skóry (%)	Istotność statystyczna, p
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	1,55 (49%)	p < 0,0001
	PL		193	0,05 (1%)	
	ETA 2x50		194	2,51 (72%)	p < 0,0001
	PL		193	0,05 (1%)	

W badaniu *Papp 2005* znacznie większy spadek średniej liczby punktów w skali oceniającej nasilenie świądu uzyskali pacjenci z grupy otrzymującej etanercept niezależnie od dawki w porównaniu do grupy z placebo. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami są statystycznie znamienne ($p < 0,0001$).

5.6.11. Procentowa poprawa w skali BSA (Body Surface Area)

W obserwacji *Gottlieb 2003* oceniano średnią procentową poprawę wartości wskaźnika BSA po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Wskaźnik ten ocenia rozległość zmian skórnych (Body Surface Area). Wskaźnik BSA wyznaczany jest poprzez określenie rozległości zmian łuszczycowych (%) na skórze pacjenta. Określono go dla każdego pacjenta na początku badania, a także w 24 tyg. leczenia.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Średnia zmiana (poprawa) wartości wskaźnika BSA względem wartości wyjściowych wyrażona w procentach; okres obserwacji 24 tyg; ETA 2x25 vs PL (Gottlieb 2003)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana (poprawa) p.p. w skali BSA względem wartości wyjściowych, SD	Różnica średnich zmian	Istotność statystyczna, p
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	63 (37,7)*	75* (58,24; 91,76)	p < 0,001
	PL		55	-12 (51,9)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych wyników

Analizując wyniki badania *Gottlieb 2003*, można stwierdzić, że nastąpił znaczny spadek wartości wskaźnika BSA u pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg. (63%) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo, u których nastąpił wzrost wartości wskaźnika BSA (12%). Wynika z tego, że u pacjentów z grupy eksperymentalnej nastąpiła redukcja zmian skórnych (objawów łuszczycy). Różnica pomiędzy grupą z etanerceptem a grupą z placebo jest statystycznie znamienna ($p < 0,001$).

Różnica średnich procentowych zmian liczby punktów wg wskaźnika BSA wyniosła 75 p.p. (95% CI: 58,24; 91,76). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu.

W próbie klinicznej *Bage1 2012* analizowano średnią procentową poprawę wskaźnika BSA względem wartości początkowej. Obserwowano stały wzrost wskaźnika BSA w grupie otrzymującej ETA 2x50 z 22% w 4 tygodniu leczenia do 68% po 12 tyg. leczenia. W grupie placebo zarejestrowano 6% poprawę wartości wskaźnika BSA po 12 tygodniach leczenia.

5.6.12. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI

Kwestionariusz DLQI składa się z dziesięciu pytań, specyficznych dla chorób skóry, stworzonych w celu oceny wpływu choroby skóry na jakość życia pacjenta w czasie 7 dni. Odpowiedź na każde pytanie podawana jest w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Wartość wskaźnika DLQI jest sumą punktów z odpowiedzi na każde pytanie kwestionariusza (0–30). Kwestionariusz ocenia następujące domeny: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienną aktywność, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste oraz leczenie.

5.6.12.1. Procentowa poprawa w skali DLQI

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Tyring 2006* oraz *van de Kerkhof 2008* oceniano jakość życia mierzona wskaźnikiem DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

W badaniu *Gottlieb 2003* jakość życia za pomocą kwestionariusza DLQI oceniano na wejściu oraz w 4., 8., 12. i 24. tyg. badania. W próbie klinicznej *Leonardi 2003* oceny tego punktu końcowego dokonano w 2., 4., 8. oraz w 12. tyg. trwania obserwacji, natomiast w opracowaniu *van de Kerkhof 2008* – na wejściu oraz w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tyg. terapii. W badaniu *Tyring 2006* analizy tego punktu końcowego dokonano na wejściu, a także w 1., 2., 4., 8. oraz w 12. tyg. obserwacji.

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Tyring 2006* oraz *van de Kerkhof 2008* jako punkt końcowy oceniano średnią procentową poprawę wartości wskaźnika DLQI poprzez szacowanie zmiany tego parametru po zakończeniu leczenia w stosunku do jego wartości wyjściowych.

W tabeli podano średnią poprawę DLQI wyrażoną w procentach.

Tabela 50.

Średnia poprawa DLQI wyrażona w procentach; okres obserwacji 12 i 24 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Tyring 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Zmiana DLQI w % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)	Istotność statystyczna, p
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	64 (37,75)*	57* (38,65; 75,35;)	p < 0,001
	PL		55	7 (59,33)*		
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	50,8 (48,37)*	39,9* (27,87; 51,93)	p < 0,001
	PL		166	10,9 (61,84)*		
	ETA 2x50		164	61,0 (55,07)*	50,1* (37,46; 62,74)	p < 0,001
	PL		166	10,9 (61,84)*		
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	311	69,1	47^ (40; 54)	p < 0,0001
	PL		307	22,1		
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	54,5	bd	p < 0,0001
	PL		46	5,2		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczone przez autorów badania Tyring 2006

W czterech analizowanych badaniach spadek wartości DLQI dla pacjentów przyjmujących etanercept, niezależnie od wysokości dawki, był znacząco wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie (badania *Gottlieb 2003* i *Leonardi 2003*: p < 0,001, badania *Tyring 2006* i *van de Kerkhof 2008*: p < 0,0001).

Natomiast autorzy opracowania *Papp 2005* dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono jedynie w formie danych przedziałowych, uniemożliwiając tym samym wykorzystanie ich w dalszych obliczeniach statystycznych. Średnia procentowa poprawa w skali DLQI po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych wynosiła około 65–70% u pacjentów przyjmujących etanercept (dla dwóch grup łącznie – dla etanerceptu w dawce 50 mg raz w tygodniu oraz dla etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy dziennie) oraz 6% w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami jest znamienna statystycznie, p < 0,0001.

5.6.12.1.1 Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

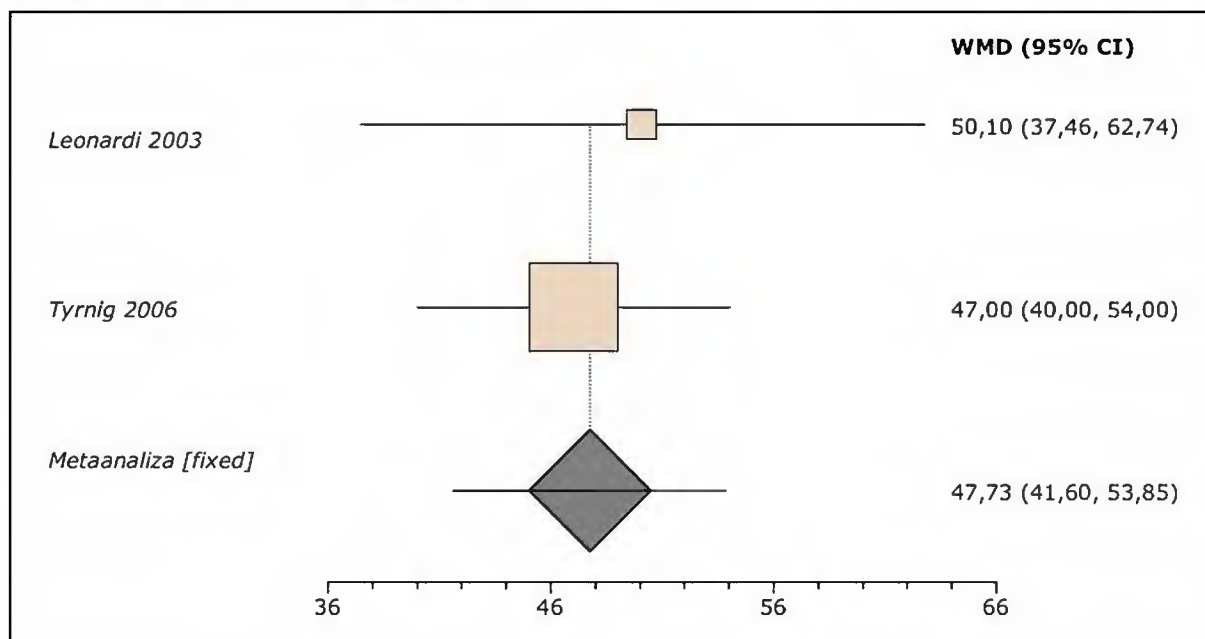
W badaniu *Leonardi 2003* obliczona różnica procentowej poprawy w skali DLQI po 12-tygodniowym okresie obserwacji dla porównania ETA 2x25 vs PL wynosi 39,9 p.p. (95% CI: 27,87; 51,93). Natomiast w próbie klinicznej *Gottlieb 2003* dla 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskana różnica procentowej zmiany w skali DLQI wynosi 57 p.p. (95% CI: 38,65; 75,35). Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Ze względu na różnice w okresach obserwacji pomiędzy badaniami nie dokonano agregacji danych dla etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tyg.

5.6.12.1.2 Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian procentowych w DLQI pomiędzy grupą otrzymującą etanercept w dawce 50 mg 2 razy tyg. a grupą przyjmującą placebo. Do metaanalizy zostały włączone wyniki badań *Leonardi 2003* oraz *Tyring 2006*, w których okres obserwacji wyniósł 12 tyg.

Wykres 13.
Metaanaliza średniej procentowej poprawy wg kwestionariusza DLQI – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003*, *Tyring 2006*)



Obliczona w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica procentowej zmiany liczby punktów w skali DLQI pomiędzy grupą etanerceptu dla dawki 2 x 50 mg a placebo względem wartości wyjściowej wynosi 47,73 (95% CI: 41,60; 53,85). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Wynik testu heterogeniczności wynosi: Cochran $Q = 0,176829$ ($df = 1$), $p = 0,6741$. Nie stwierdzono heterogeniczności omawianych wyników.

5.6.12.2. Klinicznie znacząca poprawa jakości życia w skali DLQI

W próbach klinicznych *Papp 2005*, *van de Kerkhof 2008*, jak również *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* przedstawiono wyniki dotyczące uzyskania przez pacjentów znaczącej klinicznie poprawy jakości życia w skali DLQI.

W opracowaniu *Papp 2005*, omawiany punkt końcowy zdefiniowano jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano spadek o 5 lub więcej liczby punktów w skali DLQI lub uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI. Z podobną definicją mamy do czynienia w badaniu *van de Kerkhof 2008*, gdzie znacząca klinicznie poprawa w skali DLQI została zdefiniowana już tylko jako spadek o ≥ 5 punktów.

Dodatkowo w próbach klinicznych *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* przedstawiono ocenę ww. punktu końcowego zdefiniowaną, jako uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI. Natomiast w próbie *van*

de Kerkhof 2008 przedstawiono dane dla oceny jakości życia w skali DLQI, jako uzyskanie wyniku „0” lub „1” na skali DLQI.

Z uwagi na różne definicje omawianego punktu końcowego, autorzy niniejszego raportu przedstawili osobne dane dla badań uwzględniających definicje, dotyczącą spadku o ≥ 5 punktów oraz uzyskania wyniku „0” lub „1”.

Przedstawienie wyników dotyczących poszczególnych składowych skali DLQI w postaci wykresu uniemożliwiło dokonanie precyzyjnych obliczeń.

Tabela 51.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła znacząca klinicznie poprawa w skali DLQI okres obserwacji 12 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011)

Badanie	Definicja	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Papp 2005 (II A)	Spadek o ≥ 5 lub wynik „0”	ETA 2x25	12 tyg.	194 [^]	140 (72)
		PL		193	50 (26)
		ETA 2x50		194	150 (77)
		PL		193	50 (26)
van de Kerkhof 2008 (II A)	Spadek o ≥ 5	ETA 50	12 tyg.	96	72* (74,7)
		PL		46	13* (28,6)
	Wynik „0” lub „1”	ETA 50		96	28* (29,2)
		PL		46	7* (15,2)
Strober 2011 (II A)	Wynik „0”	ETA 2x50	12 tyg.	139	21 (15,1)
		PL		72	2 (2,8)
Gottlieb 2011 (II A)	Wynik „0”	ETA 2x50	12 tyg.	141	30 (21,3)
		PL		68	2 (2,9)

[^]U dwóch pacjentów z grupy etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy/tydz. nie dokonano wyjściowego pomiaru w skali DLQI i dlatego nie zostali uwzględnieni w ocenie tego punktu końcowego bd - brak danych

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Odczytane z wykresu przy użyciu programu Digitizer Pro®

W badaniu Papp 2005 w 12 tyg. leczenia w grupie otrzymującej etanercept zarówno w dawce 25 mg 2 razy/tydz., jak i w 50 mg 2 razy/tydz. (łącznie u 72–77% pacjentów w obu grupach) znacznie większy odsetek pacjentów uzyskał znaczącą klinicznie poprawę o 5 lub więcej punktów w skali DLQI lub osiągnął wynik „0” na skali DLQI w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (26%). Różnice między grupami z etanerceptem a placebo są znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Podobną sytuację obserwujemy w próbie klinicznej van de Kerkhof 2008, gdzie spadek o ≥ 5 punkty w skali DLQI odnotowano u 74,7% pacjentów otrzymujących ETA 50 w porównaniu do 28,6% przyjmujących placebo.

W przypadku badań (*van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011*), w których klinicznie znacząca poprawa jakości życia definiowana była jako wynik „0” lub „1” na skali DLQI odsetki pacjentów były również wyższe w przypadku etanerceptu (29,2%-15,1%) w porównaniu do placebo (15,2%-2,8%).

Ważnym jest fakt, iż wskaźnik DLQI może być stosowany do oceny szczęścia specyficznych aspektów jakości życia: objawów i odczuć, codziennej aktywności, spędzania wolnego czasu, aktywności w pracy lub w szkole, stosunków międzyludzkich oraz leczenia.

Analizę ww. aspektów jakości życia w skali DLQI przedstawiono w opracowaniach *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008*. Na podstawie wyników ww. badań można stwierdzić, że średnia poprawa dotycząca wyżej wspomnianego punktu końcowego w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej była znacząco większa w grupie pacjentów przyjmujących etanercept, zarówno w dawce 25 mg 2 razy/tydz., 50 mg 2 razy/tydz. oraz 50 mg raz w tyg. w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Wszystkie wyniki uzyskane dla omawianych aspektów jakości życia są istotne statystycznie na korzyść etanerceptu.

W przypadku eksperymentu *Papp 2005* największą różnicę pomiędzy grupą z etanerceptem (wyniki połączone dla dwóch dawek), a grupą placebo zaobserwowano w skali DLQI w przypadku: objawów i odczuć (*symptoms and feelings*), gdzie poprawa wystąpiła u 60–62% pacjentów z grupy etanerceptu i u 6% pacjentów z grupy placebo, oraz dla podgrupy codzienna aktywność (*daily activities*), gdzie zaobserwowano poprawę u 56–62% pacjentów z grupy etanerceptu oraz 1% pacjentów z grupy placebo. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w 12 tyg. obserwacji w badaniu *Papp 2005* wystąpiła znacząca klinicznie poprawa w skali DLQI.

5.6.12.2.1 Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI po 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 52.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa wg skali DLQI (spadek ≥ 5 lub wynik „0”) w 12 tyg. badania (*Papp 2005*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	7,42 (4,62; 11,93)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *Papp 2005* iloraz szans wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy wg skali DLQI po 12 tyg. leczenia dla porównania 2 x 25 mg z placebo wynosi 7,42 (95% CI: 4,62; 11,93) co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest ponad 7 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamienne.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 53.

Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: uzyskanie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
RB* (95% CI)	2,79 (2,18; 3,61)
NNT* (95% CI)	3 (2; 3)

Dla porównania etanerceptu przyjmowanego 2 razy w tyg. w dawce 25 mg z placebo obliczona korzyść względną wynosi 2,79 (95% CI: 2,18; 3,61), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia znaczącej klinicznie poprawy wg skali DLQI w grupie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. jest prawie 3 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 3). Lecząc 3 pacjentów etanerceptem w dawce 25 mg przyjmowanej 2 razy w tyg. przez 12 tygodni, uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia znaczącej klinicznej poprawy wg skali DLQI. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.12.2.2 Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI po 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 54.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa wg skali DLQI (spadek ≥ 5 lub wynik „0”) w 12 tyg. badania (Papp 2005)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	9,75 (5,97; 15,97)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania Papp 2005 iloraz szans wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy wg skali DLQI po 12 tyg. leczenia dla porównania 2 x 50 mg z placebo wynosi 9,75 (95% CI: 5,97; 15,97) co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest 9,75 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść etanerceptu.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 55.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: uzyskanie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (Papp 2005)

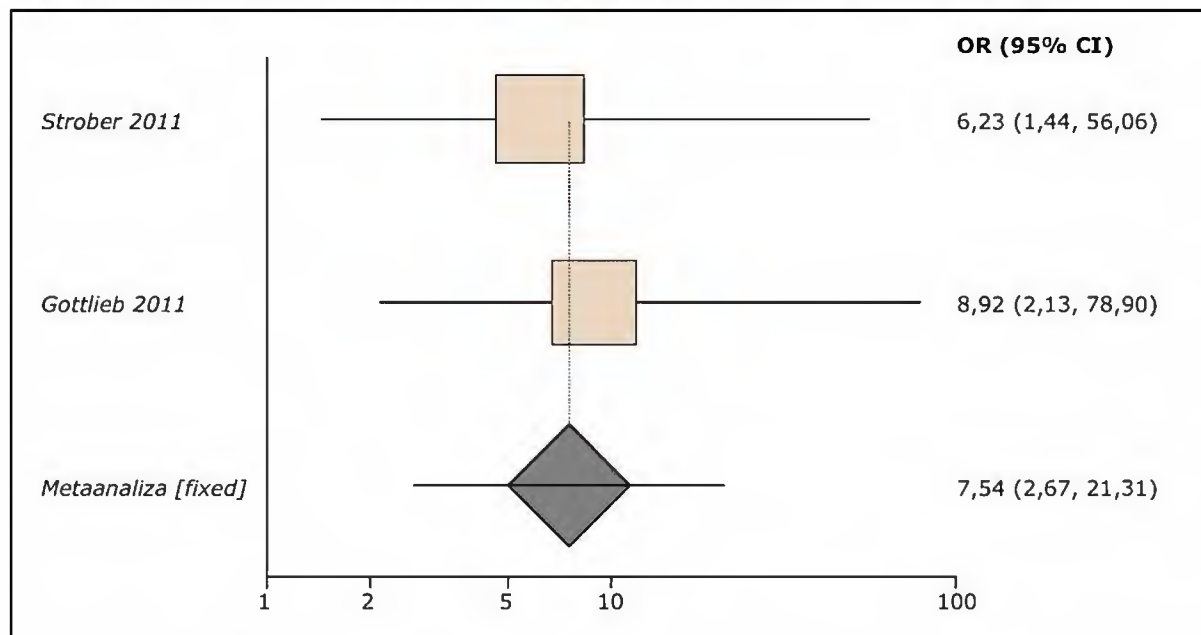
Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	2,98 (2,34; 3,86)
NNT* (95% CI)	2 (2; 3)

Dla porównania etanerceptu przyjmowanego 2 razy w tyg. w dawce 50 mg z placebo obliczona korzyść względna wynosi 2,98 (95% CI: 2,34; 3,86). Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść etanerceptu, co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia znaczącej klinicznie poprawy wg skali DLQI 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących etanercept jest prawie 3 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, iż lecząc 2 pacjentów etanerceptem podawanym 2 razy w tyg. w dawce 50 mg przez 12 tygodni, należy oczekiwać uzyskania jednego dodatkowego przypadku wystąpienia znaczącej klinicznej poprawy wg skali DLQI. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dodatkowo, w próbach klinicznych *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* przedstawiono analizę omawianego punktu końcowego zdefiniowaną, jak uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego dla dawki 2 x 50 mg etanerceptu w 12 tyg. obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła znacząca klinicznie poprawa jakości życia w skali DLQI (wynik „0”); etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Strober 2011, Gottlieb 2011*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia znaczącej klinicznie poprawy jakości życia wynosi 7,54 (95% CI: 2,67; 21,31), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie etanerceptu 2 x 50 mg jest 7,54 większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest

statystycznie znamiennej na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,0001$). Przeprowadzone testy: Breslow-Day = 0,114876, (df = 1), $p = 0,7347$; Cochran Q = 0,114574 (df = 1), $p = 0,735$ nie wykazały heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 56.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: znacząca klinicznie odpowiedź w skali DLQI (Strober 2011, Gottlieb 2011)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
RB* (95% CI)	6,35 (2,34; 17,22)
NNT* (95% CI)	7 (5; 10)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względną dotycząca wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy jakości życia w skali DLQI dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 x w tyg. z placebo wynosi 6,35 (95% CI: 2,34; 17,22), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego jest 6,35 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 10). Należy leczyć 7 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek klinicznie znaczącej poprawy jakości życia (uzyskanie wyniku „0” na skali). Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.6.12.2.3 Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie *van de Kerkhof 2008*, w którym etanercept podawany był w dawce 50 mg raz w tygodniu. W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia znaczącej klinicznie poprawy jakości życia w skali DLQI, definiowanej jako: 1) spadek o ≥ 5 punktów; 2) uzyskanie wyniku „0” lub „1” na skali DLQI.

Tabela 57.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca poprawa wg skali DLQI (spadek ≥ 5 oraz uzyskanie wyniku „0” lub „1”) po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (*van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Definicja	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	Spadek o ≥ 5	ETA 50	7,62 (3,24; 18,27)
		PL	
	Wynik „0” lub „1”	ETA 50	2,29 (0,87; 6,78)
		PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans uzyskania przez pacjentów klinicznie znaczącej poprawy jakości życia w skali DLQI (spadek o ≥ 5 punktów) po 12 tyg. leczenia wynosi 7,62 (95% CI: 3,24; 18,27), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego grupie leczonej ETA 50 jest ponad 7 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść substancji aktywnej.

Natomiast iloraz szans uzyskania przez pacjentów klinicznie znaczącej poprawy jakości życia definiowanej, jako uzyskanie wyniku „0” lub „1” na skali w skali DLQI po zastosowanym okresie leczenia wynosi 2,29 (95% CI: 0,87; 6,78) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Dla punktu końcowego wykazującego istotność statystyczną obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 58.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia klinicznie znaczącej poprawy wg skali DLQI (spadek ≥ 5) po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Parametr	ETA 50 vs PL
RB* (95% CI)	2,65 (1,73; 4,38)
NNT* (95% CI)	3 (2; 4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względną uzyskania przez pacjentów klinicznie znaczącej poprawy jakości życia w skali DLQI (spadek o ≥ 5 punktów) wynosi 2,65 (95% CI: 1,73; 4,38), co oznacza, iż w grupie etanerceptu 50 mg przyjmowanego raz w tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego po 12 tyg. leczenia jest 2,65 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że należy leczyć 3 pacjentów z łuszczycą zwykłą etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek znaczącej poprawy jakości życia definiowanej jako spadek o co najmniej 5 punktów w skali DLQI. Wąski zakres przedziału ufności parametru NNT potwierdza kliniczną skuteczność etanerceptu w ocenie omawianego punktu końcowego.

5.6.13. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36

Autorzy próby Papp 2005 dokonali oceny jakości życia pacjentów za pomocą wskaźnika SF-36 (36-Item Short Form Health Survey).

Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia: problemy zdrowotne ograniczające aktywność fizyczną, problemy zdrowotne (fizyczne) ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, aktywność społeczna, dolegliwości bólowe, ogólne zdrowie psychiczne, problemy emocjonalne ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, witalność oraz ogólna ocena stanu zdrowia. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Kwestionariusz SF-36 można rozdzielić na dwie części: PCS (Physical Component Score), dotycząca funkcjonowania fizycznego, oraz MCS (Mental Component Score), dotycząca zdrowia psychicznego. Najczęstszymi komponentami skali

PCS są: problemy zdrowotne ograniczające aktywność fizyczną, problemy zdrowotne (fizyczne) ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, dolegliwości bólowe i ogólna ocena stanu zdrowia, natomiast skali MCS – witalność, aktywność społeczna, problemy emocjonalne ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych i ogólne zdrowie psychiczne.

Wskaźnik jakości życia wg kwestionariusza SF-36 przypisano każdemu pacjentowi na początku badania oraz w 12 tyg. leczenia.

Tabela 59.
Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36 po 12 tygodniach leczenia (Papp 2005)

<i>Punkt końcowy</i>	
Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36	Pomiędzy sytuacją wyjściową a 12 tyg. leczenia zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych etanerceptem (wyniki podane łącznie dla dwóch grup etanerceptu) a grupą pacjentów z placebo odnośnie średniej liczby punktów uzyskanych w skalach PCS oraz MCS. W 12 tyg. badania średnia liczby punktów w skali PCS w grupie pacjentów leczonych etanerceptem wyniosła 52,7–52,8, a w grupie placebo była równa 49,6 ($p < 0,01$). W skali MCS w grupie pacjentów z etanerceptem średnia liczby punktów wyniosła 50,6–51,0, natomiast w grupie pacjentów z placebo była równa 46,5 ($p < 0,01$). Wyniki są istotne statystycznie na korzyść etanerceptu.

Ponadto w badaniu Papp 2005 dokonano szczegółowej oceny pacjentów w skali SF-36 z uwzględnieniem poszczególnych komponentów.

Tabela 60.
Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36 (komponenty-dolegliwości bólowe, aktywność społeczna) po 12 tygodniach leczenia (Papp 2005)

<i>Punkt końcowy</i>	
Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36 (komponenty)	W 12 tyg. badania w grupie pacjentów leczonych etanerceptem zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w ocenie poszczególnych komponentów skal PCS oraz MCS w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Największą różnicę odnotowano w przypadku dolegliwości bólowych oraz aktywności społecznej. W grupie pacjentów z etanerceptem średnia liczba punktów poprawy w skali PCS dotyczących dolegliwości bólowych wyniosła 6,2–7,1 punktów, natomiast w grupie z placebo – 1,1 punktu ($p < 0,0001$). Z kolei średnia liczba punktów poprawy w skali MCS dotycząca aktywności społecznej w grupie etanerceptu była równa 3,9–6,0 punktów, a w grupie placebo – 0,5 pkt. ($p < 0,001$). Wyniki są istotne statystycznie na korzyść aktywnego leczenia

5.6.14. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D

Jedynie w próbie klinicznej *van de Kerkhof 2008* jakość życia pacjentów oceniono na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.

Tabela 61.
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D po 12 tygodniach leczenia (van de Kerkhof 2008)

<i>Punkt końcowy</i>	
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	Na podstawie danych przedstawionych przez autorów eksperymentu można stwierdzić, iż po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskano istotną poprawę jakości życia w grupie chorych otrzymujących etanercept w dawce 50 mg raz w tyg. Średnia procentowa poprawa w skali EQ-5D względem wartości wyjściowych dla 12-tyg. okresu obserwacji wyniosła 12% w grupie ETA 50 w porównaniu do 2% w grupie placebo, świadcząc nie tylko o różnicach istotnych statystycznie ($p < 0,05$), ale również o zmianach klinicznie istotnych.

Dodatkowo oceniono jakość życia przy użyciu skali analogowej EQ-VAS. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-VAS po 12 tygodniach leczenia (van de Kerkhof 2008)

<i>Punkt końcowy</i>	
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-VAS	Średnia poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych dla 12-tyg. okresu obserwacji mierzona skalą analogową (EQ-VAS) wykazała również statystycznie istotną różnicę ($p < 0,01$) na korzyść etanerceptu (6,8 punktów; poprawa o 11%) w porównaniu do grupy placebo (-4,9 punktów; pogorszenie o 8%).

5.6.15. Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D

W badaniu *Tyring 2006* na wejściu oraz w 12 tyg. leczenia dokonano oceny pacjentów, wykorzystując skalę *Hamilton Depression Rating Scale* (17-HAM-D), zawierającą 17 pytań. Skala ta służy do oceny stopnia nasilenia depresji. Analizowanym punktem końcowym były: średnia zmiana

liczby punktów w skali 17-HAM-D oraz liczba pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie mierzoną co najmniej 50% redukcją liczby punktów w tej skali.

Na podstawie skali 17-HAM-D pacjenci na początku leczenia zostali przydzieleni do jednej z trzech kategorii: bez objawów depresji (0–6 punktów), depresja łagodna (7–17 punktów) oraz depresja od umiarkowanej do ciężkiej (18–53 punktów).

Oceną w skali 17-HAM-D objęto tylko tych pacjentów, którzy na początku leczenia zostali sklasyfikowani do grup z depresją łagodną oraz z depresją umiarkowaną – ciężką.

Tabela 63.
Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D po 12 tygodniach leczenia (Tyring 2006)

Punkt końcowy	
Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D	<p>W badaniu <i>Tyring 2006</i> w 12 tyg. leczenia największy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję liczby punktów w tej skali o co najmniej 50%, wystąpił w grupie otrzymującej etanercept (43%). W grupie przyjmującej placebo odsetek ten był zdecydowanie niższy (32%). Różnica między grupą leczoną etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy/tydz. a grupą placebo jest istotna statystycznie ($p = 0,0048$). Ponadto w badaniu <i>Tyring 2006</i> odpowiedź na leczenie definiowano jako średnią redukcję liczby punktów w skali 17-HAM-D. W 12 tyg. terapii w grupie pacjentów otrzymujących etanercept średnia redukcja liczby punktów w skali 17-HAM-D wyniosła 1,5, natomiast w grupie placebo była równa 0,4; zatem działanie etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy/tydz. było skuteczniejsze niż działanie placebo. Różnica średniej redukcji liczby punktów w skali 17-HAM-D w 2 tyg. leczenia wyniosła 1,2 (95% CI: 0,4; 1,9). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu przyjmowanego w dawce 50 mg 2 razy w tyg. ($p = 0,0012$). W 12 tyg. badania w analizie uwzględniającej poszczególne komponenty skali 17-HAM-D największą znaczącą poprawę w tej skali zaobserwowano w odniesieniu do: bezsenności, pracy i aktywności, hipochondrii oraz zaburzeń związanych z układem płciowym.</p>

5.6.16. Ocena skuteczności leczenia w skali BDI

W badaniu *Tyring 2006* dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu skali depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*) na wejściu oraz w 1., 4., 8. i 12. tyg. badania. W przypadku oceny w skali BDI uwzględniono jedynie tych pacjentów, którzy na wejściu do badania zostali sklasyfikowani do grup z depresją łagodną oraz z depresją umiarkowaną – ciężką. Analizowanym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie mierzoną co najmniej 50% redukcją liczby punktów w skali BDI. Ocenianym punktem końcowym była także różnica średnich zmian (redukcji) liczby punktów względem wartości wyjściowych.

Skala składa się z 21 pytań ocenianych wg intensywności objawów, zakres 0–3. Zawiera ona najczęściej obserwowane objawy depresji, m.in. obniżenie nastroju, pesymizm, poczucie niewydolności, utrata satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie. Łącznie można uzyskać 63 pkt. Przyjmuje się, że uzyskanie ponad 10 punktów może wskazywać na depresję.

Na podstawie skali BDI pacjenci zostali skategoryzowani do jednego z trzech typów depresji: minimalnej (0–9 punktów), łagodnej (10–16 punktów) oraz od umiarkowanej do ciężkiej (17–63 punktów).

Tabela 64.
Ocena skuteczności leczenia w skali BDI po 12 tygodniach leczenia (Tyring 2006)

Punkt końcowy	
Ocena skuteczności leczenia w skali BDI	W badaniu <i>Tyring 2006</i> w 12 tyg. leczenia większy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję punktów w skali BDI o co najmniej 50%, odnotowano w grupie otrzymującej etanercept (55%) w porównaniu do grupy placebo (39%). W próbie klinicznej <i>Tyring 2006</i> różnica średniej redukcji liczby punktów w skali BDI w 12 tyg. leczenia wyniosła 1,8 (95% CI: 0,6; 2,9). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu przyjmowanego w dawce 50 mg 2 razy w tyg. ($p < 0,0001$). W 12 tyg. badania w analizie uwzględniającej poszczególne komponenty skali BDI największą znaczącą poprawę w tej skali zaobserwowano w odniesieniu do: poczucia winy, nerwowości, zainteresowań, prezencji, pracy i aktywności, aktywności seksualnej oraz zaburzeń związanych ze snem.

5.6.17. Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F

W badaniu *Tyring 2006* jako punkt końcowy analizowano wskaźnik zmęczenia FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). Ocenianym punktem końcowym jest średnia zmiana liczby punktów w skali FACIT-F w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie mierzoną redukcją co najmniej 3 punkty w tej skali.

Kwestionariusz FACIT-F dotyczy oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych. Zawiera 13 pytań specyficznie oceniających stopień wyczerpania/zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Każde pytanie oceniane jest w skali 0 do 4, tak więc łączny maksymalny wynik to 52 pkt.

Tabela 65.
Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F po 12 tygodniach leczenia (Tyring 2006, van de Kerkhof 2008)

Punkt końcowy	
Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F	<p>W badaniu <i>Tyring 2006</i> w 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów leczonych etanerceptem średnia redukcja liczby punktów w skali FACIT-F wyniosła 5,0, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo była równa 1,9. Działanie etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy/tydz. było skuteczniejsze niż działanie placebo. Poziom istotności statystycznej wyniósł $p < 0,0001$. Różnica średniej redukcji liczby punktów w skali FACIT-F, oceniającej zmęczenie, w 12 tyg. leczenia była równa 3,0 (95% CI: 1,6; 4,5). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu przyjmowanego w dawce 50 mg 2 razy w tyg.</p> <p>W opracowaniu <i>Tyring 2006</i> w 12 tyg. leczenia większy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję liczby punktów w FACIT-F o co najmniej 3 punkty, wystąpił w grupie otrzymującej etanercept (58%) w stosunku do grupy przyjmującej placebo (43%). Różnica jest istotna statystycznie na korzyść etanerceptu ($p = 0,0001$).</p> <p>Także w próbie klinicznej <i>van de Kerkhof 2008</i> przedstawiono ocenę jakości życia przy użyciu ww. kwestionariusza. Po 12 tyg. leczenia średnia poprawa liczby punktów w skali FACIT-F w grupie pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. wyniosła 1,3, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo była równa 0,3. Autorzy omawianego eksperymentu podają, iż nie wykazano różnic znamienych statystycznie oraz klinicznie (≥ 3 pkt) pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.</p>

5.7. Bezpieczeństwo

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. W badaniu *Papp 2005* w analizie bezpieczeństwa wyniki osób, które nie ukończyły badania w pełni, analizowano metodą LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja).

W badaniu *Gottlieb 2003* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, poważne działania niepożądane, a także przedwczesną rezygnację z badania. Ogół pacjentów został objęty pełną diagnostyką laboratoryjną (m.in. badania krwi, moczu, enzymy wątrobowe). W próbie tej bezpieczeństwo było oceniane poprzez odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oraz jako współczynnik liczbowy występowania działań niepożądanych (pacjent/rok).

W badaniu *Leonardi 2003* w 2., 4., 8., 12., 16., 20. oraz 24. tyg. trwania obserwacji pacjenci zostali poddani analizie bezpieczeństwa uwzględniającej działania niepożądane, infekcje oraz przedwczesną rezygnację z badania. W opracowaniu *Leonardi 2003* pełny komplet badań laboratoryjnych (analiza hematologiczna, analiza moczu, analiza wskaźników biochemicznych w surowicy) wykonano w czasie badania przesiewowego, wyjściowo oraz w 12. i 24. tyg. leczenia.

Autorzy próby *Papp 2005* w analizie bezpieczeństwa uwzględnili działania niepożądane, infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych i tworzenie się przeciwciał etanerceptu. Standardowe badania laboratoryjne, obejmujące analizę hematologiczną, analizę moczu oraz analizę wskaźników biochemicznych w surowicy były wykonywane w czasie badania przesiewowego, na wejściu, a także w 12. i 24. tyg. badania.

W badaniu *Tyring 2005* w przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, poważne działania niepożądane, infekcje, epizody poważnych infekcji, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wyniki laboratoryjne, czynności życiowe oraz obecność przeciwciał etanerceptu.

W próbie klinicznej *Bagel 2012* w ocenie bezpieczeństwa analizowano działania niepożądane ogółem, infekcje, poważne działania niepożądane, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz inne działania niepożądane występujące po 12 tyg. leczenia. Nie odnotowano żadnych przypadków zgonów oraz poważnych działań niepożądanych podczas trwania leczenia w obu analizowanych grupach terapeutycznych.

W próbach klinicznych *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Należy podkreślić, iż autorzy ww. prób klinicznych dla zastosowanego okresu obserwacji nie zaobserwowali wystąpienia zgonów.

Dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa agregacji danych dokonano niezależnie od różnic w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami.

5.7.1. Parametry życiowe, wyniki laboratoryjne

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* działania niepożądane i odchylenia w wynikach laboratoryjnych były oceniane na podstawie kryteriów NCI CTC (*National Cancer Institute of Common Toxicity Criteria*).

Tabela 66.
Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne (Tyring 2006, Leonardi 2003, Papp 2005, Gottlieb 2003)

Punkt końcowy	
Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne	
Leonardi 2003 (II A)	W opracowaniu <i>Leonardi 2003</i> wszystkie odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych były łagodne bądź o umiarkowanym stopniu natężenia i nie przyczyniły się do rezygnacji pacjentów z badania.
Papp 2005 (II A)	W badaniu <i>Papp 2005</i> odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych były łagodne bądź umiarkowane (stopień 1 lub 2). W czasie trwania 12-tygodniowego okresu obserwacji u dwóch pacjentów odnotowano krótkotrwale odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych sięgające stopnia 3 (u 1 pacjenta w grupie placebo odnotowano wysoki poziom hemoglobiny, natomiast u 1 pacjenta przyjmującego etanercept w wysokości 50 mg 2 razy w tyg. odnotowano wysoki poziom aminotransferazy alaninowej. W trakcie trwania 12 tyg. obserwacji nie odnotowano odchyłeń od normy w wynikach badań laboratoryjnych sięgających stopnia 4.
Tyring 2006 (II A)	W badaniu <i>Tyring 2006</i> w czasie trwania leczenia nie zaobserwowano odchyłeń od normy w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4., natomiast u 6 pacjentów wystąpiły odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3.
Gottlieb 2003 (II A)	W próbie <i>Gottlieb 2003</i> w czasie całego okresu obserwacji nie zaobserwowano odchyłeń w wynikach laboratoryjnych osiagających 3 lub 4 stopień, ponadto żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia z powodu odchyłeń w wynikach laboratoryjnych

5.7.2. Rezygnacja z leczenia

Rezygnację pacjentów z leczenia oceniano w badaniach: *Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011*.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy z rezygnowali z badania ogółem, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (*Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	9 (15,8*)
	PL		55	43 (78,2*)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	5 (2,5*)
	PL		193	15 (7,8*)
	ETA 2x50		194	4 (2,1*)
	PL		193	15 (7,8*)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	311	6 (1,9*)
	PL		307	15 (4,9*)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	6 (6,25*)
	PL		46	10 (21,74*)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	12 (8,63*)
	PL		72	6 (8,33)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	7 (4,96*)
	PL		68	5 (7,35*)

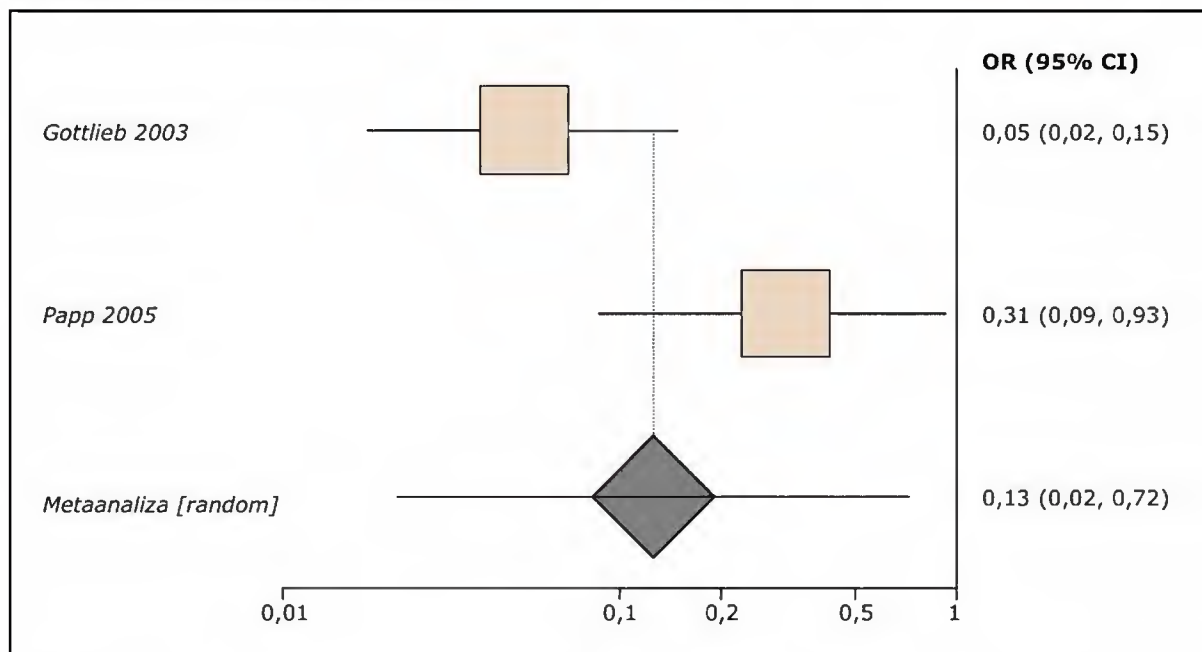
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich ocenianych badaniach częstość rezygnacji z leczenia była większa w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Pomiędzy analizowanymi eksperymentami zaobserwowano znaczną heterogeniczność w grupie pacjentów zażywających placebo, gdyż odsetek chorych, którzy zrezygnowali z badania wahał się od 4,9% do 78,2%. Może to mieć związek ze znacznie dłuższym okresem obserwacji w badaniu *Gottlieb 2003*.

5.7.2.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia, dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo. Do metaanalizy włączono te badania, w których etanercept przyjmowany był w dawce 25 mg 2 razy w tyg. (*Gottlieb 2003, Papp 2005*), niezależnie od okresu obserwacji.

Wykres 15.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia wynosi 0,13 (95% CI: 0,02; 0,72), co oznacza, iż szansa rezygnacji z leczenia w grupie 2 x 25 mg etanerceptu stanowi 13% tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p = 0,0203$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 6,420161 ($df = 1$), $p = 0,0113$, Cochran Q = 6,172327 ($df = 1$), $p = 0,013$. Stwierdzoną heterogeniczność statystyczną wyników między badaniami tłumaczyć można różnicą w długości okresów obserwacji.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 68.
Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia (Gottlieb 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
NNT* (95% CI)	3 (2; 4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona wartość NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, iż podając 3 pacjentom przez 12–24 tygodni etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z leczenia. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

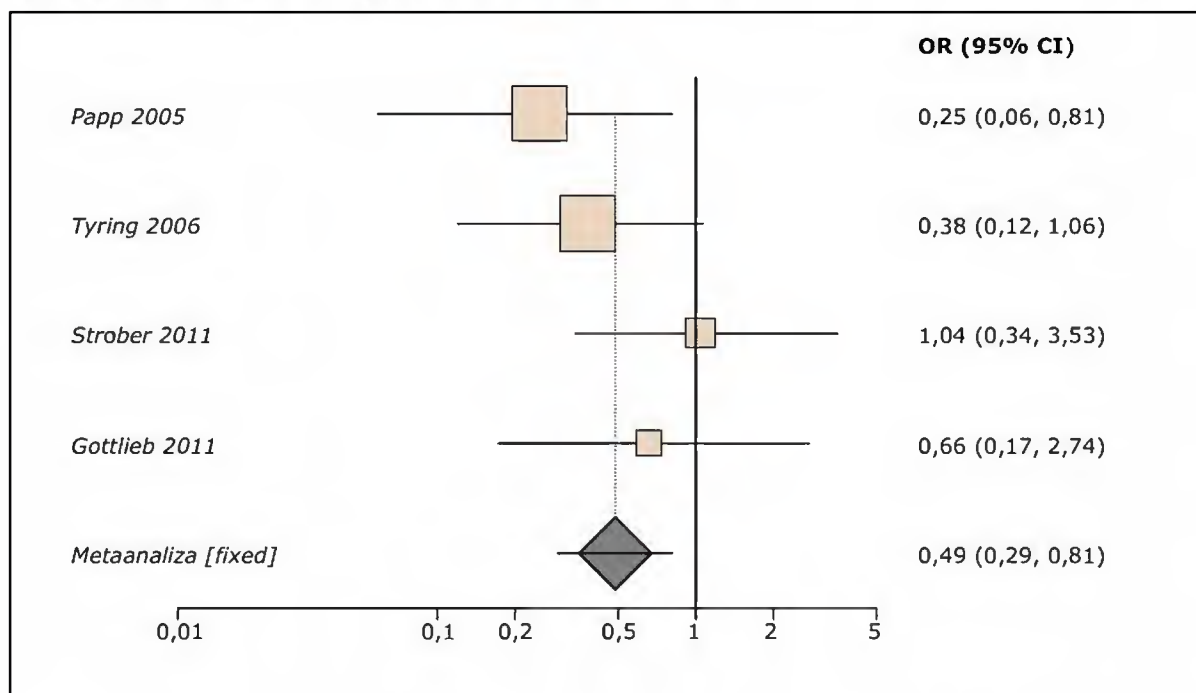
5.7.2.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie zaprezentowano obliczony iloraz szans ogólnej rezygnacji z leczenia dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo.

Agregacji wyników dokonano dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Wykres 16.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)



Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia wynosi 0,49 (95% CI: 0,29; 0,81), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie 2 x 50 mg etanerceptu stanowi 49% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p = 0,008$). Wynik testu heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 4,077622 (df = 3), $p = 0,2532$, Cochran Q = 3,951078 (df = 3), $p = 0,2668$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 69.

Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia (Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
NNT* (95% CI)	32 (19; 112)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony parametr NNT wynosi 32 (95% CI: 19; 112), co oznacza, iż podając 32 pacjentom przez 12 tygodni etanerceptem w dawce 2 x 50 mg zamiast placebo, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z leczenia ogółem.

5.7.2.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Przedstawiono również odrębną analizę uwzględniającą badanie, w których etanercept podawany był w dawce 50 mg raz w tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem.

Tabela 70.
Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNT wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA 1x50 vs PL (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR* (95% CI)	NNT*(95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	0,24 (0,07; 0,80)	7 (4; 25)
	PL			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem wynosi 0,24 (95% CI: 0,07; 0,80). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowi 24% analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść etanerceptu.

Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 25). A zatem, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem, należy przez okres 12 tyg. leczyć 7 pacjentów etanerceptem w dawce 50 mg raz w tygodniu zamiast placebo.

5.7.3. Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* oceniano rezygnację pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	2 (3,5*)
	PL		55	6 (10,9*)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	3 (1,5*)
	PL		193	2 (1,03*)
	ETA 2x50		194	2 (1,03*)
	PL		193	2 (1,03*)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	311	4 (1,3*)
	PL		307	3 (1,6*)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	3 (3,13*)
	PL		46	3 (6,52*)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	3 (2,16*)
	PL		72	2 (2,78*)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	4 (2,84*)
	PL		68	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniach *Gottlieb 2003* częstość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych była większa w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Natomiast w próbie klinicznej *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* częstość występowania tego punktu końcowego była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami. Różnice pomiędzy badaniami w odsetku chorych, którzy zrezygnowali z powodu działań niepożądanych wynikają prawdopodobnie z dłuższego okresu obserwacji w próbie *Gottlieb 2003*.

W opracowaniu *Gottlieb 2003* w grupie etanerceptu działaniami niepożądanymi, które przyczyniły się do rezygnacji z badania, była łuszczycza krostkowa, a także pogarszające się łuszczycza (do 2. stopnia) po czterech dniach od rozpoczęcia badania. Natomiast w grupie placebo z leczenia zrezygnowali z powodu: infekcji górnych dróg oddechowych, udaru naczyniowego mózgu, bólu brzusznego oraz łuszczycy krostkowej – po jednym pacjencie, natomiast z powodu reakcji alergicznych – dwóch pacjentów.

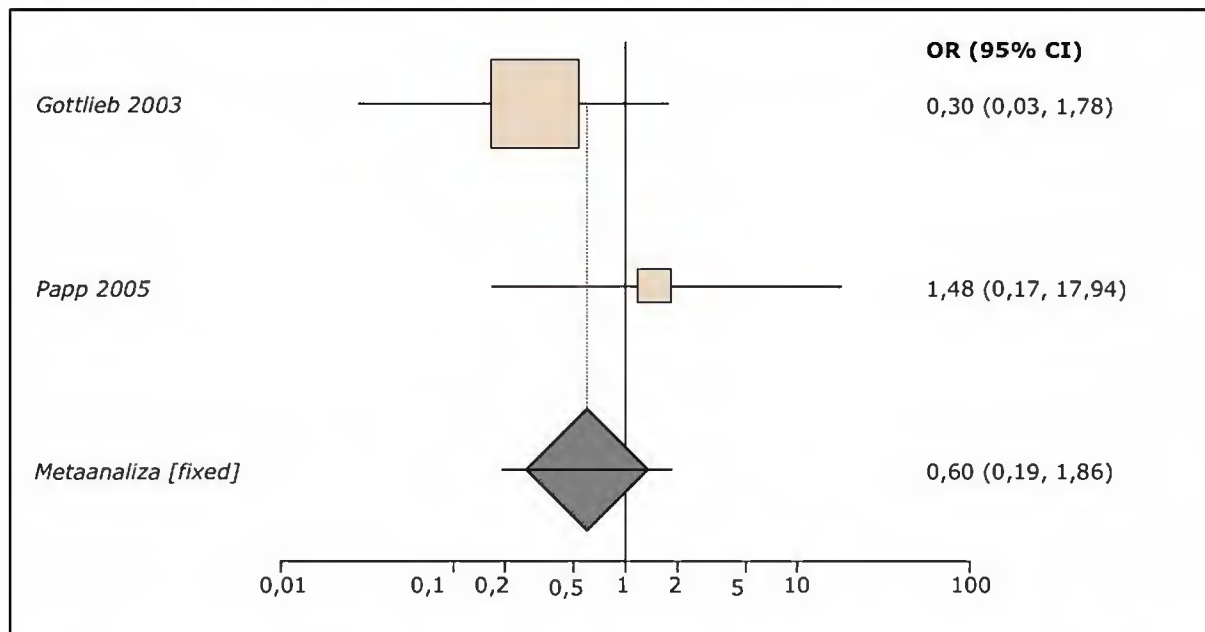
5.7.3.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych, dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 25 mg

z placebo. Do metaanalizy włączono te badania, w których etanercept przyjmowany był w dawce 25 mg 2 razy w tyg., niezależnie od okresu obserwacji (Gottlieb 2003, Papp 2005, Tying 2006).

Wykres 17.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Papp 2005)

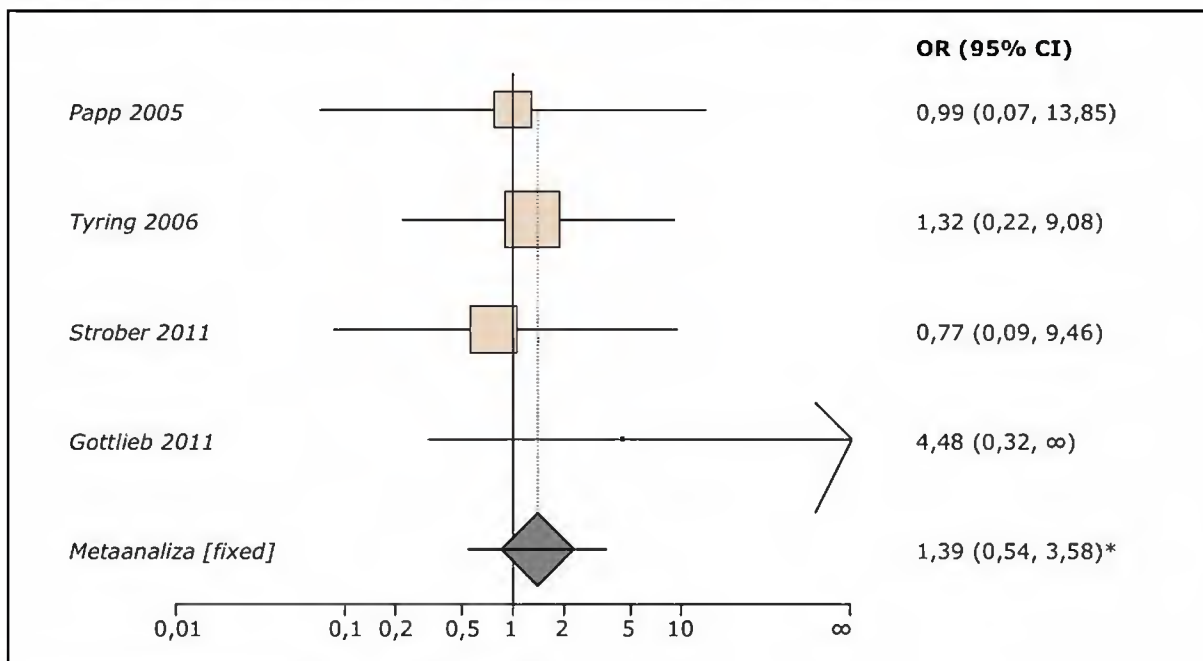


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 0,60 (95% CI: 0,19; 1,86). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,5363$). Test heterogeniczności wyniósł: Breslow-Day = 1,766551 ($df = 1$), $p = 0,1838$, Cochran Q = 1,675016 ($df = 1$), $p = 0,1956$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

5.7.3.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych, dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu vs placebo.

Wykres 18.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Papp 2005, Tyring 2006)



*Obliczono metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych dla grupy etanerceptu 2 x 50 mg w porównaniu z grupą kontrolną wynosi 1,39 (95% CI: 0,54; 3,58). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,6511$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 1,953026 (df = 3), $p = 0,5822$; Cochran Q = 1,132787 (df = 3), $p = 0,7692$. Nie stwierdzono heterogeniczności omawianych wyników.

5.7.3.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg. (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50 PL	0,46 (0,06; 3,62)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 0,46 (95% CI: 0,06; 3,62). Wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.4. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności

Częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia oceniano w badaniach *Gottlieb 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008*.

W badaniu *Tyring 2006* żaden pacjent nie zrezygnował z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (*Gottlieb 2003*, *Papp 2005*, *van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	5 (8,8*)
	PL		55	33 (60*)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	1 (0,5*)
	PL		193	4 (2,1*)
	ETA 2x50		194	1 (0,5*)
	PL		193	4 (2,1*)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	2 (2,08*)
	PL		46	4 (4,17*)

*Obliczono na podstawie dostępnych wyników

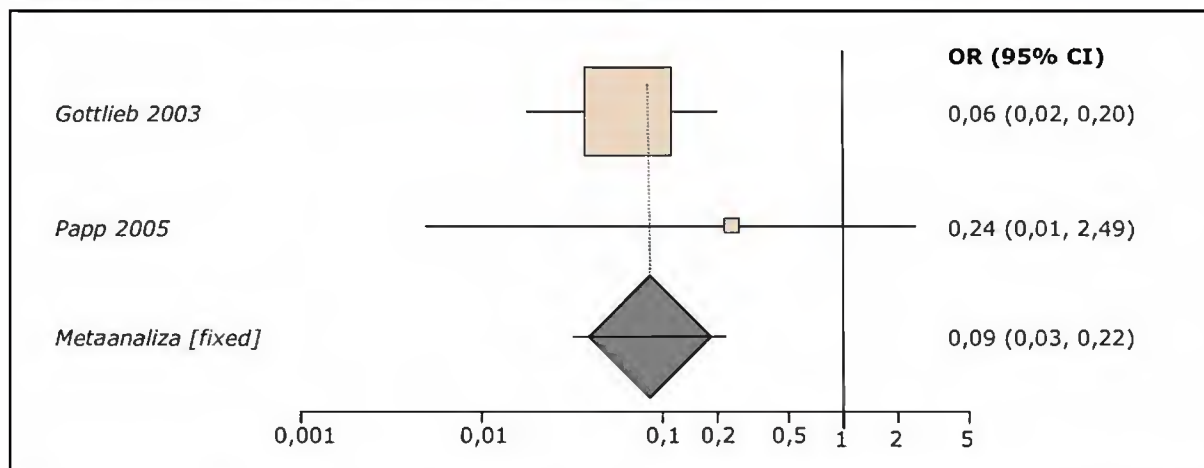
W badaniu *Gottlieb 2003* częstość występowania rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia była zdecydowanie wyższa w grupie osób otrzymujących placebo. Tak wysoki odsetek osób, którzy zrezygnowali z badania można tłumaczyć długością okresu obserwacji (24 tyg.). Z kolei w próbie *Papp 2005* odsetki osób, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku jego skuteczności były zbliżone pomiędzy grupą eksperymentalną a grupą kontrolną.

5.7.4.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia, dla porównania etanerceptu 2 x 25 mg z placebo. Do metaanalizy włączono te badania, w których etanercept przyjmowany był w dawce 25 mg 2 razy w tyg. (*Gottlieb 2003*, *Papp 2005*). Metaanalizę wyników przeprowadzono bez względu na nieznacznie różnice w okresach obserwacji.

Wykres 19.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności terapii, dla porównania grupy pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo wynosi 0,09 (95% CI: 0,03; 0,22), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowi 9% tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 1,223683 (df = 1), $p = 0,2686$, Cochran Q = 1,139779 (df = 1), $p = 0,2857$.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 74.

Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności (Gottlieb 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
NNT* (95% CI)	4 (1; 2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników badania wartość NNT wyniosła 4 (95% CI: 1; 2), co oznacza, iż podając 4 pacjentom przez 12–24 tygodni placebo zamiast etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg., uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.7.4.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. dokonano odrębnej analizy w oparciu o dane przedstawione w badaniu Papp 2005.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 75.
Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji: 12 tyg. (*Papp 2005*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x50	0,24 (0,005; 2,51)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *Papp 2005* iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 0,24 (95% CI: 0,005; 2,51). Wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.4.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Natomiast na podstawie danych z badania *van de Kerkhof 2008* dokonano odrębnej analizy dla etanerceptu podawanego w dawce 50 mg raz w tyg. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 76.
Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji: 12 tyg. (*van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	0,22 (0,02; 1,65)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 0,22 (95% CI: 0,02; 1,65). Wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.5. Działania niepożądane ogółem

Autorzy prób klinicznych *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* poddali ocenie częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem po 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas trwania badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo okres obserwacji 12 i 24 tyg.; (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	312	153 (49,0)
	PL		306	137 (44,8)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	69 (49,6)
	PL		72	32 (44,4)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	76 (53,9)
	PL		68	31 (45,6)
Bagel 2012 (II A)*	ETA 2x50	12 tyg.	59	32 (54,2)
	PL		62	34 (54,8)

*Co najmniej 1 działanie niepożądane

Z powyższej tabeli wynika, iż częstość występowania działań niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie pacjentów poddanych terapii substancją aktywną.

W próbach klinicznych *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *Tyring 2006* nie zaobserwowano zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi bądź prątkami gruźlicy w czasie trwania terapii.

W badaniu *Gottlieb 2003* u dwóch pacjentów po rozpoczęciu przyjmowania leku odnotowano wystąpienie łuszczycy innego typu niż zwykła (plackowata). U jednego pacjenta z grupy placebo zaobserwowano łuszczycę krostkową, natomiast u jednego pacjenta z grupy etanerceptu – łuszczycę kropkowatą. W badaniu nie odnotowano wystąpienia raka skóry.

Zarówno w opracowaniu *Leonardi 2003*, jak i *Papp 2003* zdecydowana większość działań niepożądanych była łagodna lub o umiarkowanym stopniu natężenia. W badaniu *Papp 2005* częstość występowania działań niepożądanych oraz infekcji było zbliżona w obu porównywanych grupach w czasie leczenia trwającego 12 tyg. W ww. badaniu najczęściej występującym działaniem niepożądany była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

5.7.5.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli umieszczono obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 78.
Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg.; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Tyring 2006)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	1,19 (0,85; 1,65)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników eksperymentu *Tyring 2006* iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych dla porównania 2 x 50 mg etanerceptu vs placebo wynosi 1,19 (95% CI: 0,85; 1,6). Wynik nie jest znamieny statystycznie.

W próbie *Tyring 2006* najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w czasie trwania badania były również reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dla 12-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano przypadków zgonu. U 9 pacjentów odnotowano 11 poważnych działań niepożądanych, w tym w grupie etanerceptu zaobserwowano zwężenie tętnicy szyjnej, depresję, porażenie nerwu twarzewego, zaburzenia wątrobowe, raka trzustki, raka kolczystokomórkowego, urazową odemę opłucnową, natomiast w grupie placebo – dusznicę bolesną, nowotwór pęcherza moczowego, ból w klatce piersiowej oraz duszność. U jednego pacjenta w grupie placebo wystąpiła perforacja wyrostka robaczkowego. Żaden z pacjentów w trakcie trwania leczenia nie popełnił samobójstwa. Ponadto u jednego pacjenta w grupie etanerceptu, który przeszedł wcześniejszą fototerapię PUVA (psoralen + UVA) odnotowano przypadek raka podstawnokomórkowego (stopień 2).

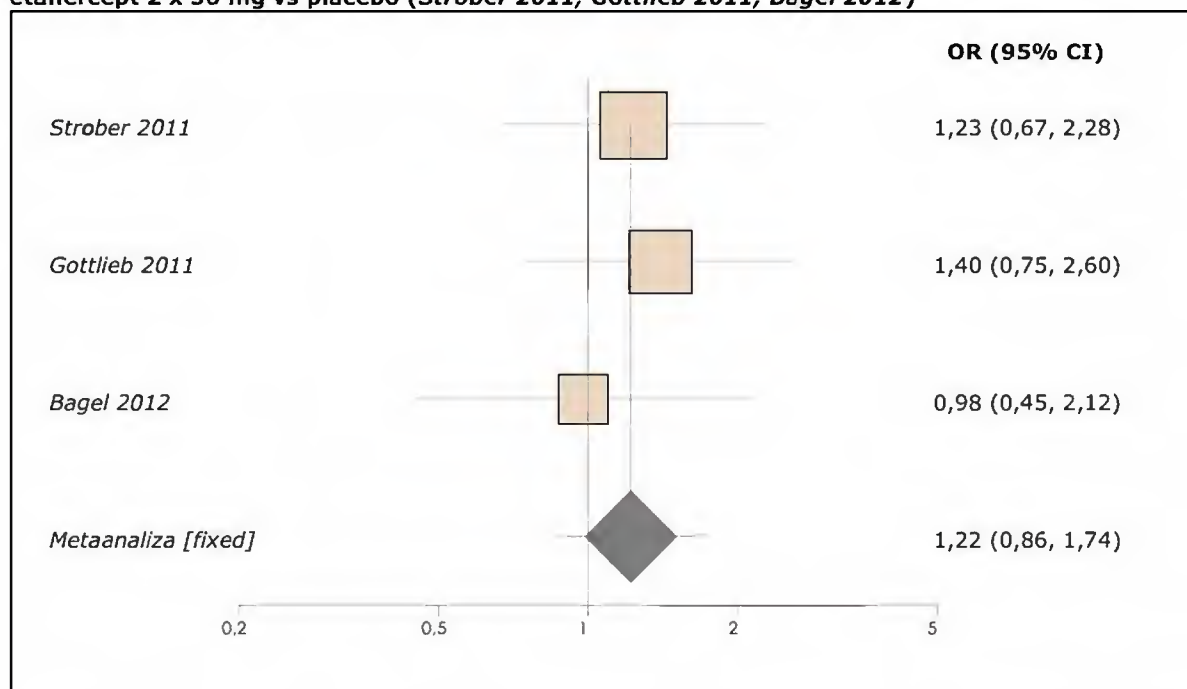
5.7.5.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Autorzy trzech eksperymentów *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* analizowali częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem po 12-tygodniowej terapii etanerceptem podawanym w dawce 50 mg 2 razy w tyg. lub placebo. Wyniki omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji ITT.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Wykres 20.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Strober 2011*, *Gottlieb 2011*, *Bagel 2012*)



Obliczony w wyniku metaanalizy 3 badań iloraz wystąpienia działań niepożądanych ogółem wynosi dla porównania ETA 2x50 vs PL wynosi 1,22 (95% CI: 0,86; 1,74). Uzyskany wynik nie jest

istotny statystycznie ($p = 0,3146$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,580486 ($df = 2$), $p = 0,7481$; Cochran Q = 0,579986 ($df = 2$), $p = 0,7483$.

5.7.6. Poważne działania niepożądane

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Tyring 2006*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* jako punkt końcowy oceniono częstość występowania działań niepożądanych, które sklasyfikowano jako poważne.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 79.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo okres obserwacji 12 i 24 tyg.; (*Gottlieb 2003*, *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	2 (3,5*)
	PL		55	2 (3,6*)
<i>Tyring 2006* (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	6 (1,9)
	PL		306	3 (1,0)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	1 (0,7)
	PL		72	2 (2,8)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	1 (0,7)
	PL		68	1 (1,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#W badaniu *Tyring 2006* podana została liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane

Na podstawie powyższej tabeli można wnioskować, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych była zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych.

Poważne działania niepożądane odnotowane w próbie klinicznej *Gottlieb 2003* zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Natomiast w badaniu *Papp 2005* u dwóch pacjentów poważne działania niepożądane przyczyniły się do rezygnacji z badania.

5.7.6.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli umieszczono obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania 2 x 25 mg etanerceptu z placebo.

Tabela 80.
Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg.; etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25 PL	0,96 (0,07; 13,74)

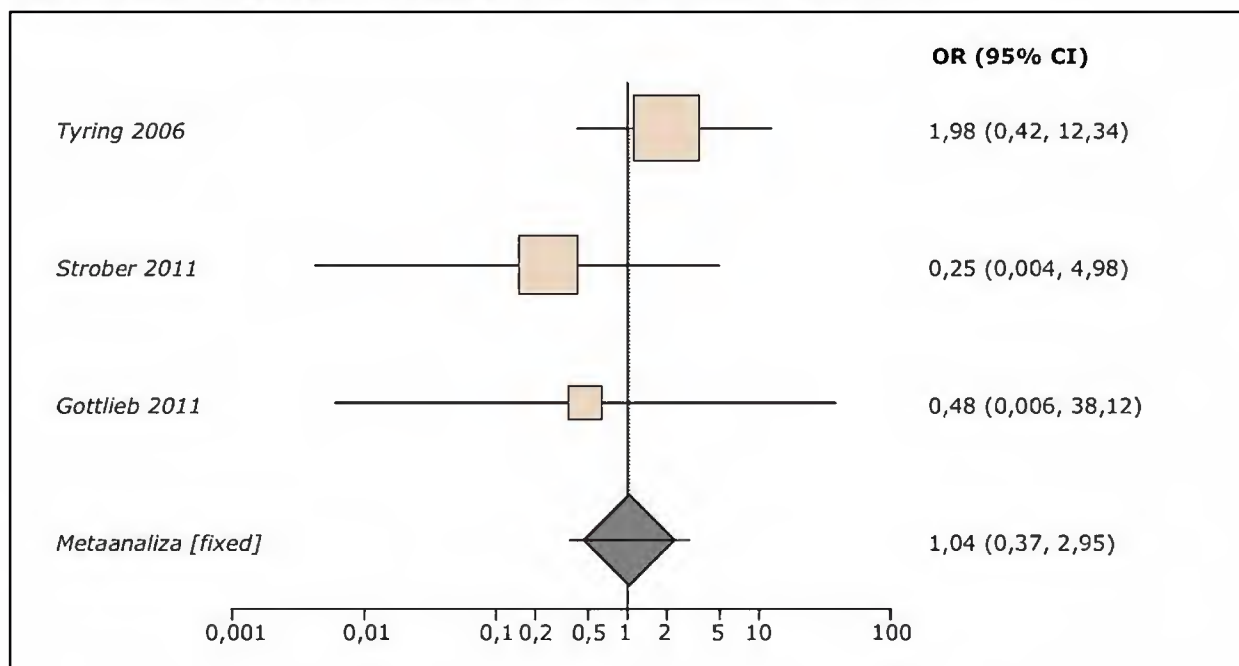
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 0,96 (95% CI: 0,07; 13,74). Wynik nie jest statystycznie znamieny.

5.7.6.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano również odrębnej analizy dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu z placebo. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 21.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 1,04 (95% CI: 0,37; 2,95) i nie uzyskał znamienności statystycznej ($p = 0,8395$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 2,687641 (df = 2), $p = 0,2608$; Cochran Q = 2,425412 (df = 2), $p = 0,2974$.

5.7.7. Ciężkie działania niepożądane

Autorzy dwóch prób klinicznych *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* poddali ocenie częstość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po okresie leczenia wynoszącym 12 tyg. Wyniki zostały przedstawione dla analizy ITT.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

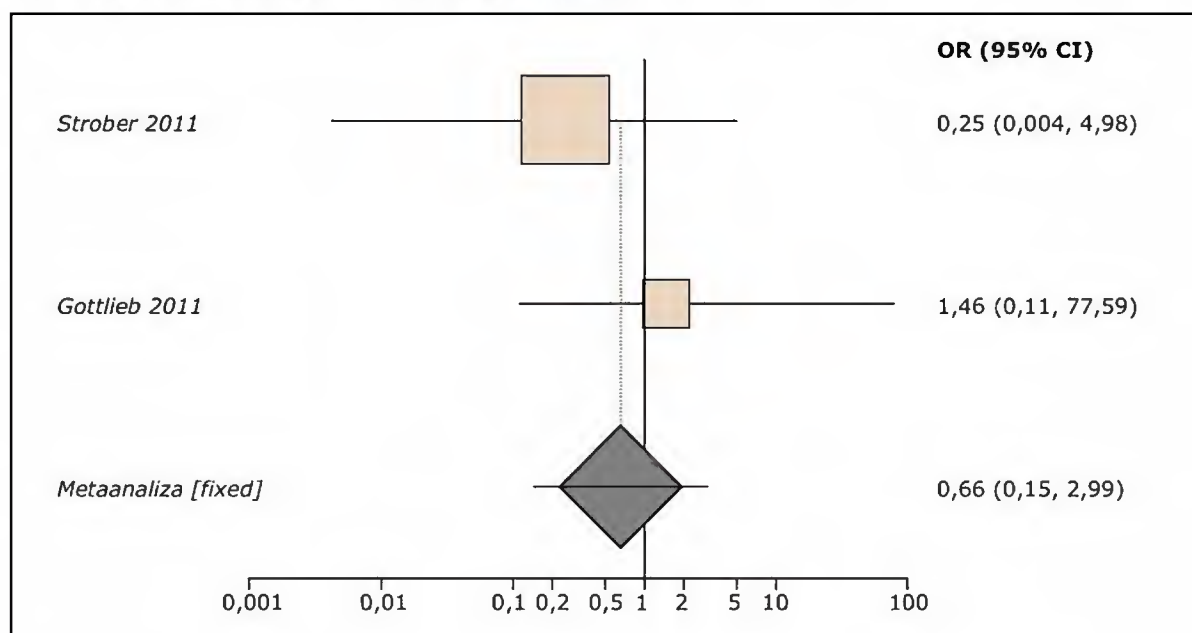
Tabela 81.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept 2x50 mg vs placebo (*Strober 2011, Gottlieb 2011*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	1 (0,7)
	PL		72	2 (2,8)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	3 (2,1)
	PL		68	1 (1,5)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 22.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Strober 2011, Gottlieb 2011*)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*Strober 2011, Gottlieb 2011*) iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wynosi 0,66 (95% CI: 0,15; 2,99) oraz nie osiągnął znamienności

statystycznej ($p = 0,8877$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 1,131198 ($df = 1$), $p = 0,2875$; Cochran Q = 1,063044 ($df = 1$), $p = 0,3025$.

5.7.8. Infekcje górnych dróg oddechowych

We wszystkich włączonych badaniach jako punkt końcowy oceniono częstość występowania u pacjentów infekcji górnych dróg oddechowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie infekcji górnych dróg oddechowych, umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcji górnych dróg oddechowych; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	20* (35)
	PL		55	11* (20)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	15 (9)
	PL		166	19 (11)
	ETA 2x50		164	9 (5)
	PL		166	19 (11)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	26 (13)
	PL		193	25 (13)
	ETA 2x50		194	25 (13)
	PL		193	25 (13)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	312	12 (3,8)
	PL		306	14 (4,6)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	9 (9,4)
	PL		46	5 (10,9)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	16 (11,5)
	PL		72	0 (0)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	8 (5,7)
	PL		68	6 (8,8)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	59	5 (8,5)
	PL		62	6 (9,7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Gottlieb 2003* częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była większa w grupie pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg., z kolei w opracowaniu *Leonardi 2003* częstość występowania tego punktu końcowego była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W przypadku próby klinicznej *van de Kerkhof 2008* odnotowano zbliżony odsetek pacjentów, u których wystąpiło omawiane działanie niepożądane.

Również w badaniach *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012* częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była zbliżona w obu porównywanych grupach. Natomiast w próbie klinicznej *Strober 2011* analizowane działanie niepożądane wystąpiło jedynie w grupie ETA 2x50 (11,5%).

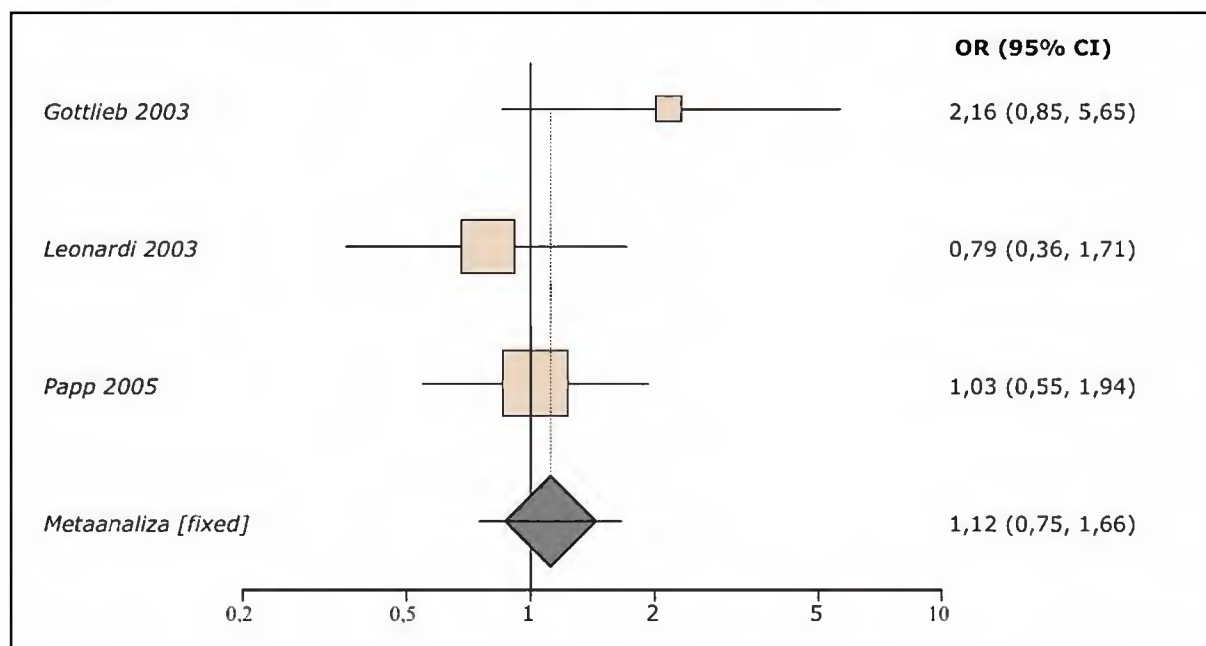
5.7.8.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie infekcji górnych dróg oddechowych, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo.

Metaanaliza wyników została przeprowadzona mimo różnic w okresach obserwacji.

Wykres 23.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wynosi 1,12 (95% CI: 0,75; 1,66). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,6511$). Test heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 3,312349 (df = 2), $p = 0,1909$, Cochran Q = 3,271025 (df = 2), $p = 0,1949$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

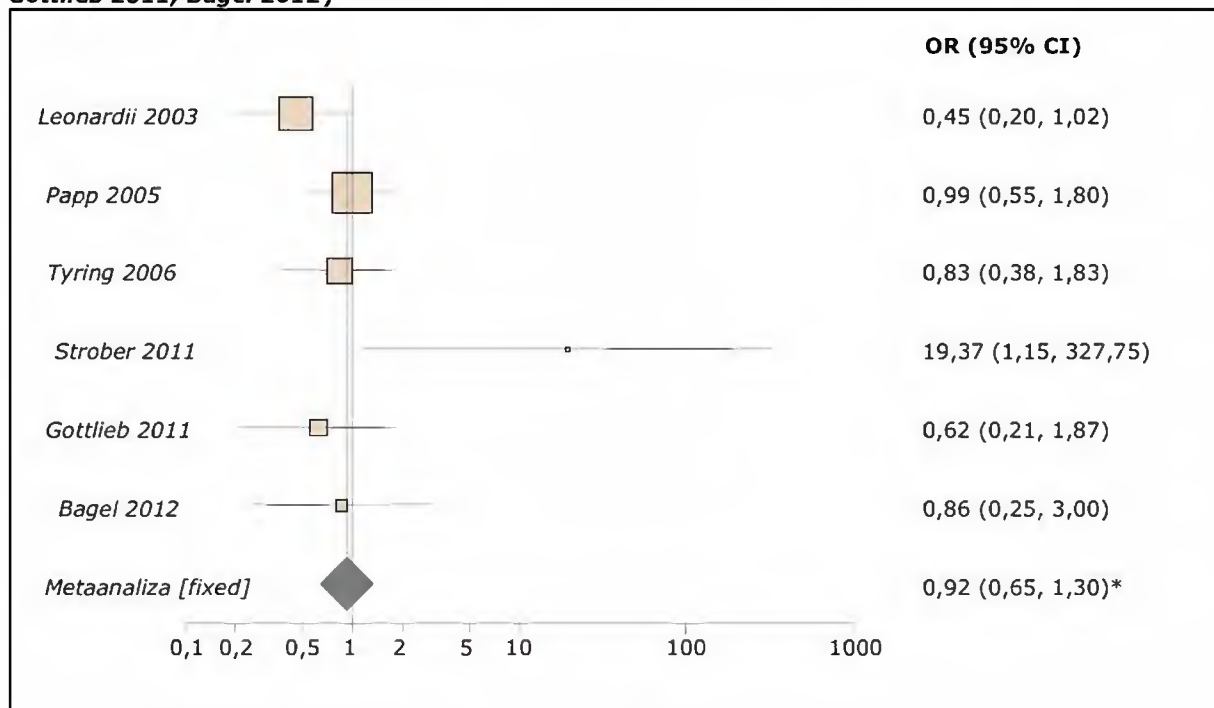
W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania infekcji górnych dróg oddechowych wynosił 1,19 pacjent/rok u pacjentów leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 1,10 pacjent/rok u pacjentów otrzymujących placebo.

5.7.8.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano również odrębnej analizy uwzględniającej te badania, w których etanercept był podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg., u których zaobserwowano infekcje górnych dróg oddechowych.

Wykres 24.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wynosi 0,92 (95% CI: 0,65; 1,30). Wynik nie jest statystycznie znamieny ($p = 0,7142$). Wynik testu heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 13,338623 ($df = 5$), $p = 0,0204$, Cochran Q = 8,004978 ($df = 5$), $p = 0,156$. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

5.7.8.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli.

Tabela 83.
Obliczony iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	0,85 (0,24; 3,44)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wynosi 0,85 (95% CI: 0,24; 3,44). Wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.9. Ból głowy

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012* oceniano jako punkt końcowy częstość występowania bólu głowy podczas trwania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	9* (16)
	PL		55	7* (13)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	19 (12)
	PL		166	11 (7)
	ETA 2x50		164	11 (7)
	PL		166	11 (7)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	23 (12)
	PL		193	15 (8)
	ETA 2x50		194	21 (11)
	PL		193	15 (8)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	20 (6,4)
	PL		306	18 (5,9)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	13 (3,5)
	PL		46	1 (2,2)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	7 (5,0)
	PL		68	2 (2,9)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	59	3 (5,1)
	PL		62	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Papp 2005* oraz *Leonardi 2003* (dla dawki 2 x 25 mg) częstość występowania bólu głowy była większa w grupie leczonej etanerceptem. Natomiast w próbach klinicznych *Leonardi 2003* oraz *Tyring 2006* (dla dawki 2 x 50 mg) odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie tego punktu końcowego były porównywalne.

Natomiast w przypadku eksperymentów *van de Kerkhof 2008* oraz *Bagel 2012* odnotowano wyższą częstość wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie ocenianej interwencji (3,5-5,1%) w porównaniu do grupy kontrolnej (0-2,2%).

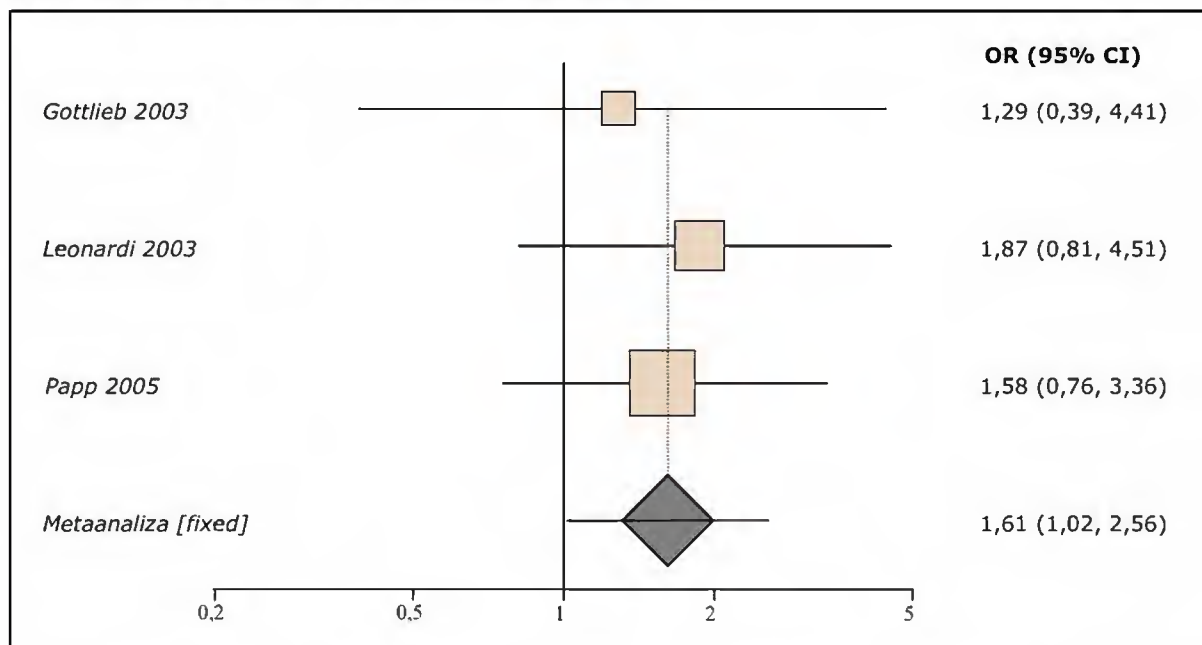
5.7.9.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo. Do tego porównania zostały włączone wyniki wszystkich trzech badań (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*).

Agregacji wyników dokonano bez względu na różnice w okresach obserwacji analizowanych badań.

Wykres 25.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu głowy wynosi 1,61 (95% CI: 1,02; 2,56). Wynik jest na pograniczu istotności statystycznej ($p = 0,0534$). Wynik testu

heterogeniczności: Breslow-Day = 0,320191 (df = 2), p = 0,8521, Cochran Q = 0,3195 (df = 2), p = 0,8524. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania bólu głowy wynosił 0,72 pacjent/rok u pacjentów leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,55 pacjent/rok w grupie otrzymującej placebo.

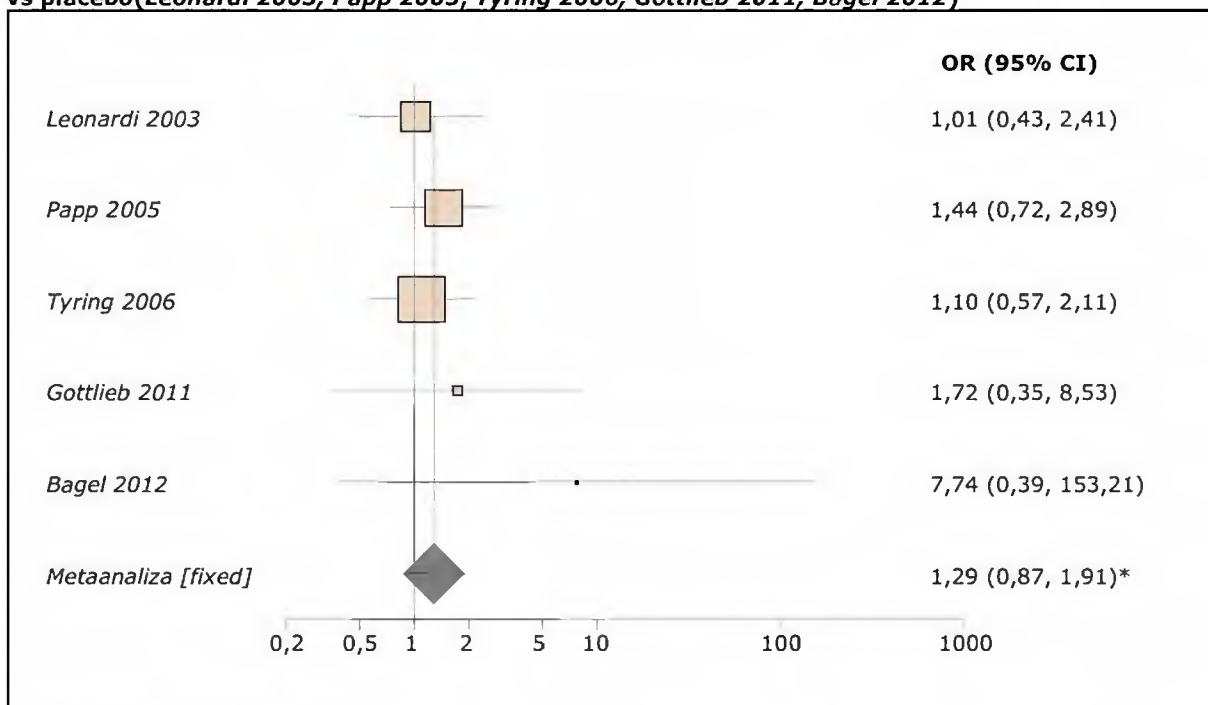
5.7.9.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano odrębnej analizy uwzględniającej badania: *Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012* w których etanercept był podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg., u których zaobserwowano wystąpienie bólu głowy.

Wykres 26.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012*)



*M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu głowy dla porównania grupy 2 x 50 mg etanerceptu z placebo jest równy 1,29 (95% CI: 0,87; 1,91). Wynik nie jest statystycznie znamieny (p = 0,245). Test heterogeniczności wynosi: Breslow-Day = 3,28365 (df = 4), p = 0,5115, Cochran Q = 2,145981 (df = 4), p = 0,7089. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

5.7.9.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy w oparciu o wyniki przedstawione w próbie klinicznej *van de Kerkhof 2008*.

Tabela 85.
Obliczony iloraz szans oraz parametr NNH wystąpienia bólu głowy (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	7,05 (0,99; 306,07)	9 (5; 85)
	PL			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia bólu głowy wynosi 7,05 (95% CI: 0,99; 306,07). Wynik jest na pograniczu istotności statystycznie.

Parametr NNH wynosi 9 (95% CI: 5; 85), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów ETA 50 zamiast PL przez okres 12 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu głowy. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.7.10. Siniec w miejscu wstrzyknięcia

Do analizy tego punktu końcowego włączone zostały badania *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił siniec w miejscu wstrzyknięcia; okres obserwacji 12 i 24 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	6* (11)
	PL		55	5* (9)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	4 (2)
	PL		166	6 (4)
	ETA 2x50		164	8 (5)
	PL		166	6 (4)
	ETA 2x50		164	8 (5)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	24 (12)
	PL		193	22 (11)
	ETA 2x50		194	15 (8)
	PL		193	22 (11)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	20 (6,4)
	PL		306	13 (4,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W czterech badaniach włączonych do porównania etanerceptu z placebo odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie sińca w miejscu wstrzyknięcia, były stosunkowo zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami.

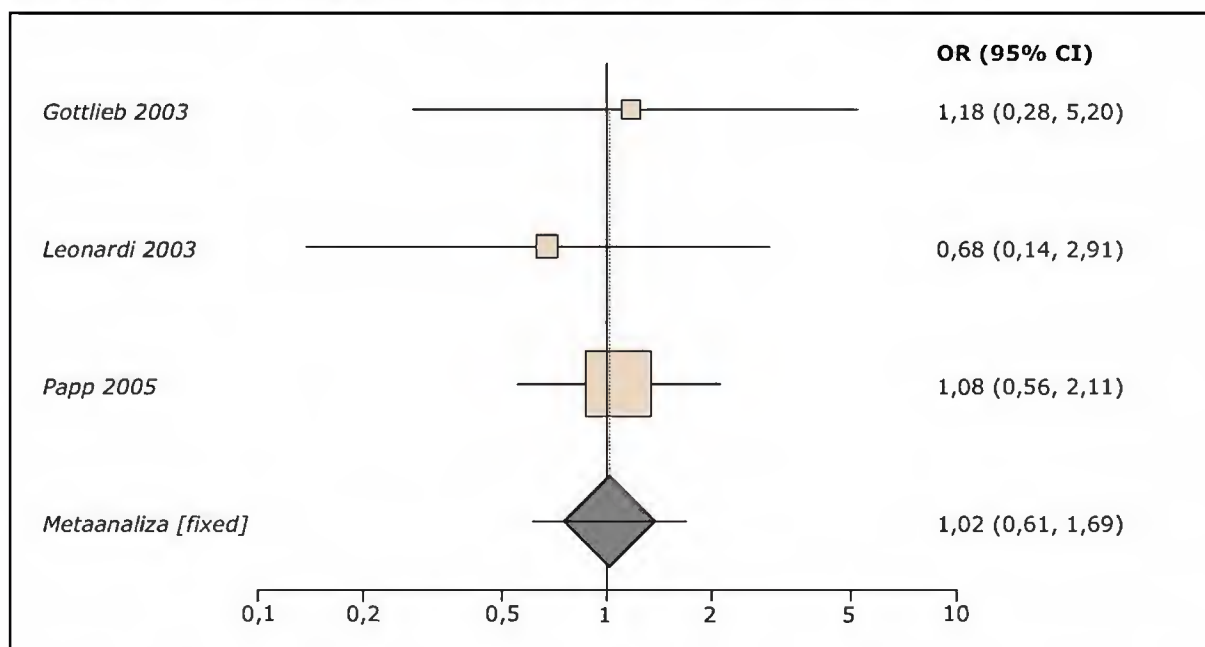
5.7.10.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił siniec w miejscu wstrzyknięcia, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem 2 x 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo.

Agregacji wyników dokonano bez względu na różnice w okresach obserwacji analizowanych badań.

Wykres 27.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił siniec w miejscu wstrzyknięcia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia sińca w miejscu wstrzyknięcia wynosi 1,02 (95% CI: 0,61; 1,69). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p = 0,956). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 0,490271 (df = 2), p = 0,7826, Cochran Q = 0,485069 (df = 2), p = 0,7846. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania sińca w miejscu wstrzyknięcia wynosił 0,25 pacjent/rok u pacjentów leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,48 pacjent/rok w grupie otrzymującej placebo.

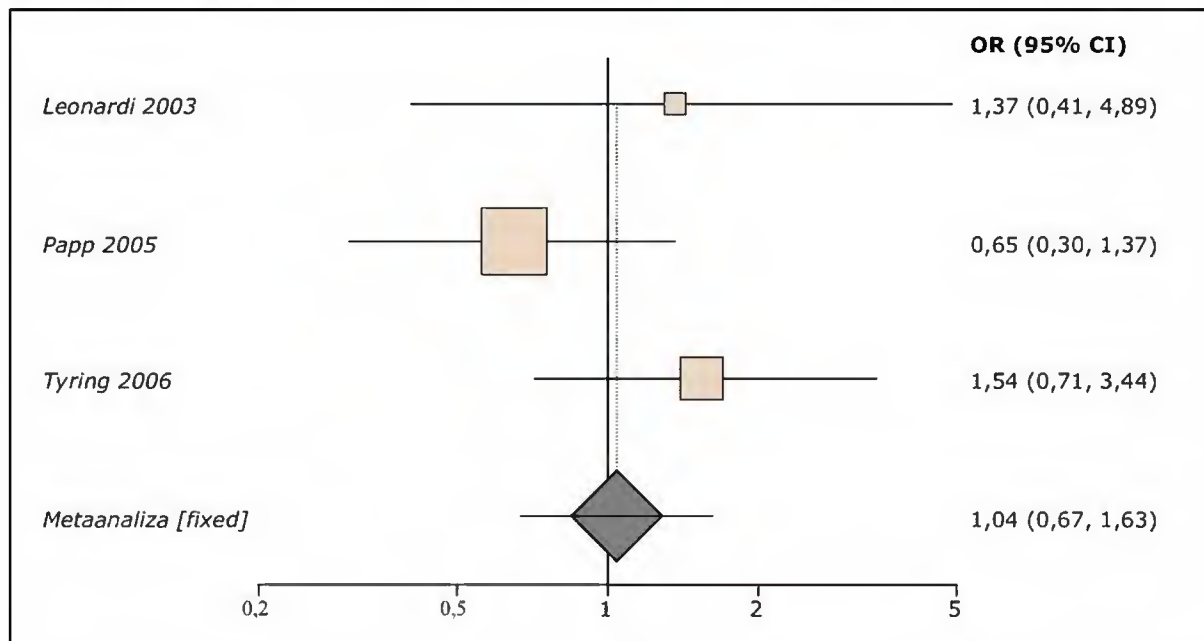
5.7.10.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano również odrębnej analizy uwzględniającej te badania, w których etanercept był podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych 2 x 50 mg etanerceptu, u których zaobserwowano wystąpienie sińca w miejscu wstrzyknięcia.

Wykres 28.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił siniec w miejscu wstrzyknięcia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia sińca w miejscu wstrzyknięcia jest równy 1,04 (95% CI: 0,67; 1,63). Wynik nie jest istotny statystycznie (Breslow-Day = 3,223346 (df = 2), p = 0,1996, Cochran Q = 3,184591 (df = 2), p = 0,2035). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 3,223346 (df = 2) p = 0,1996, Cochran Q = 3,184591 (df = 2), p = 0,2035.

5.7.11. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Autorzy analizowanych prób klinicznych: *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Gottlieb 2011, van de Kerkhof 2008* oraz *Bagel 2012* oceniali częstość wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia dla okresu obserwacji wynoszącego 12 – 24 tyg. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Bagel 2012*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	5* (9)
	PL		55	0* (0)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	28 (17)
	PL		166	12 (7)
	ETA 2x50		164	22 (13)
	PL		166	12 (7)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	26 (13)
	PL		193	11 (6)
	ETA 2x50		194	35 (18)
	PL		193	11 (6)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	34 (10,9)
	PL		306	2 (0,7)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	16 (16,7)
	PL		46	1 (2,2)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	13 (9,2)
	PL		68	3 (4,4)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	59	4 (6,8)
	PL		62	1 (1,6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich analizowanych badaniach częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była większa w grupie pacjentów przyjmujących etanercept (niezależnie od dawki) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

W większości ww. prób klinicznych omawiane działanie niepożądane było o łagodnym lub umiarkowanym stopniu natężenia.

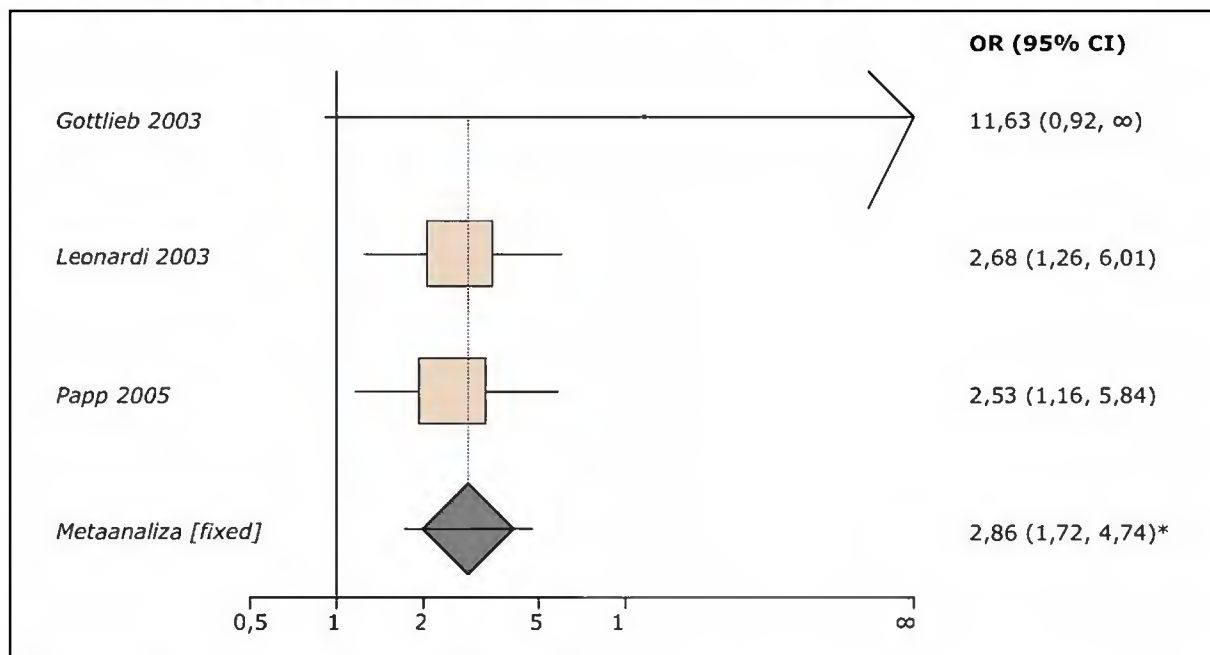
W przypadku badania *Gottlieb 2003* reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne (stopień 1 bądź 2) i nie przyczyniły się do rezygnacji pacjentów z leczenia. W próbie klinicznej *Papp 2005* reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne (dwóch pacjentów zrezygnowało z badania z tego powodu) lub o umiarkowanym stopniu natężenia. Natomiast w badaniu *Tyring 2006* reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej występującym działaniem niepożądanym.

5.7.11.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo. Do tego porównania zostały włączone wyniki wszystkich trzech badań. Metaanalizy wyników dokonano mimo różnic w okresach obserwacji analizowanych badań.

Wykres 29.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)



*Obliczono metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 2,86 (95% CI: 1,72; 4,74), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie osób leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. jest 2,86 razy większa od tej szansy w grupie osób z placebo. Wynik jest istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 1,962291 (df = 2), $p = 0,3749$; Cochran Q = 1,024151 (df = 2), $p = 0,5993$.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNH (*number needed-to-harm*).

Tabela 88.

Obliczona wartość NNH (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)

Parametr	ETA 2x25 vs PL
NNH* (95% CI)	12 (8; 20)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona wartość NNH wynosi 12 (95% CI: 8; 20), co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów etanerceptem 2 x 20 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

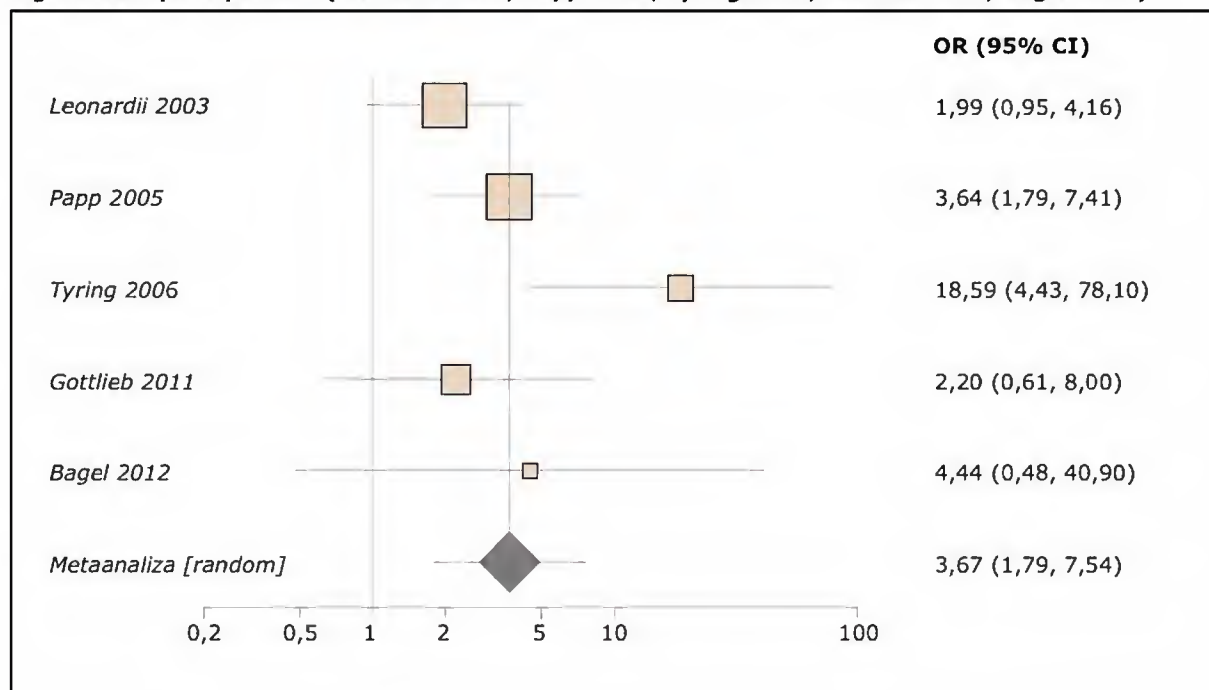
5.7.11.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano również odrębnej analizy uwzględniającej badania (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012), w których etanercept był podawany w dawce 2 x 50 mg.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg., u których zaobserwowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Wykres 30.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 2 x 50 mg etanercept vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia jest równy 3,67 (95% CI: 1,79; 7,54), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie osób leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. jest 3,67 razy większa od analogicznej szansy w grupie osób z placebo. Wynik jest istotny statystycznie ($p = 0,0004$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 9,554577 ($df = 4$), $p = 0,0486$, Cochran Q = 8,444524 1 ($df = 4$), $p = 0,0766$. Wyniki z badania Tying 2006 odbiegają od wyniku metaanalizy. Niejednorodność wyników może mieć źródło w większej liczebności populacji tej próby klinicznej.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość NNH (*number needed-to-harm*).

Tabela 89.

Obliczona wartość NNH (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
NNH* (95% CI)	12 (9; 18)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
RR (95% CI)=3,29 (1,66; 6,55)

Obliczona wartość NNH wynosi 12 (95% CI: 9; 18), co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów etanerceptem 2 x 50 mg 2 razy w tyg. zamiast placebo można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

5.7.11.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Na podstawie wyników z badania *van de Kerkhof 2008* przedstawiono również odrębną analizę, w której etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 90.
Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNH wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ETA 1x50 vs PL (*van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008</i> (II A)	ETA 50	12 tyg.	9,0 (1,30; 385,65)	7 (5; 25)
	PL			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 9,0 (95% CI: 1,30; 385,65). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu jest 9 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 5; 25), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów etanerceptem w dawce 50 mg raz w tygodniu zamiast placebo przez okres 12 tyg. należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Należy podkreślić, że wysoka górna granica przedziału ufności dla obliczonego parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej.

5.7.12. Zapalenie zatok obocznych nosa

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008* oraz *Bagel 2012* autorzy podali liczbę pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa w czasie trwania badania.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 91.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	8* (14)
	PL		55	2* (4)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	0 (0)
	PL		166	1 (1)
	ETA 2x50		164	0 (0)
	PL		166	1 (1)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	11 (3,5)
	PL		306	4 (1,3)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	1 (1,0)
	PL		46	2 (4,3)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	59	2 (3,4)
	PL		62	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

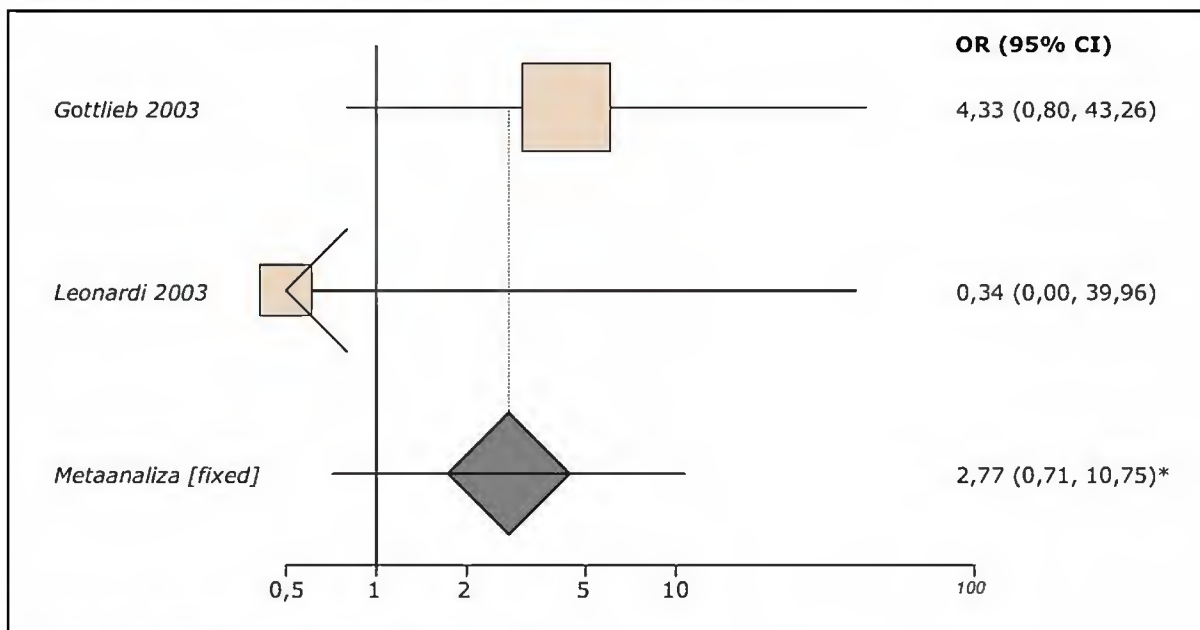
W opracowaniach *Gottlieb 2003*, *Tyring 2006*, *Bagel 2012* częstość występowania zapalenia zatok obocznych nosa była większa w grupie pacjentów otrzymujących etanercept. W eksperymencie *van de Kerkhof 2008* obserwujemy tendencję odwrotną. Z kolei w badaniu *Leonardi 2003* w czasie trwania leczenia jedynie w grupie placebo zaobserwowano wystąpienie zapalenia zatok. Ponadto, w badaniu *Bagel 2012* nie odnotowano w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych przypadków przekrwienia zatok.

5.7.12.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zapalenia zatok obocznych nosa, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo. Metaanalizy wyników dokonano mimo różnic w okresach obserwacji.

Wykres 31.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony metodą *Mantela-Haenszela* bez korekty pól zerowych iloraz szans wynosi 2,77 (95% CI: 0,71; 10,75). Wynik nie jest statystycznie znamieny ($p = 0,2297$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 3,003492 (df = 1), $p = 0,0831$; Cochran Q = 1,943893 (df = 1), $p = 0,1632$.

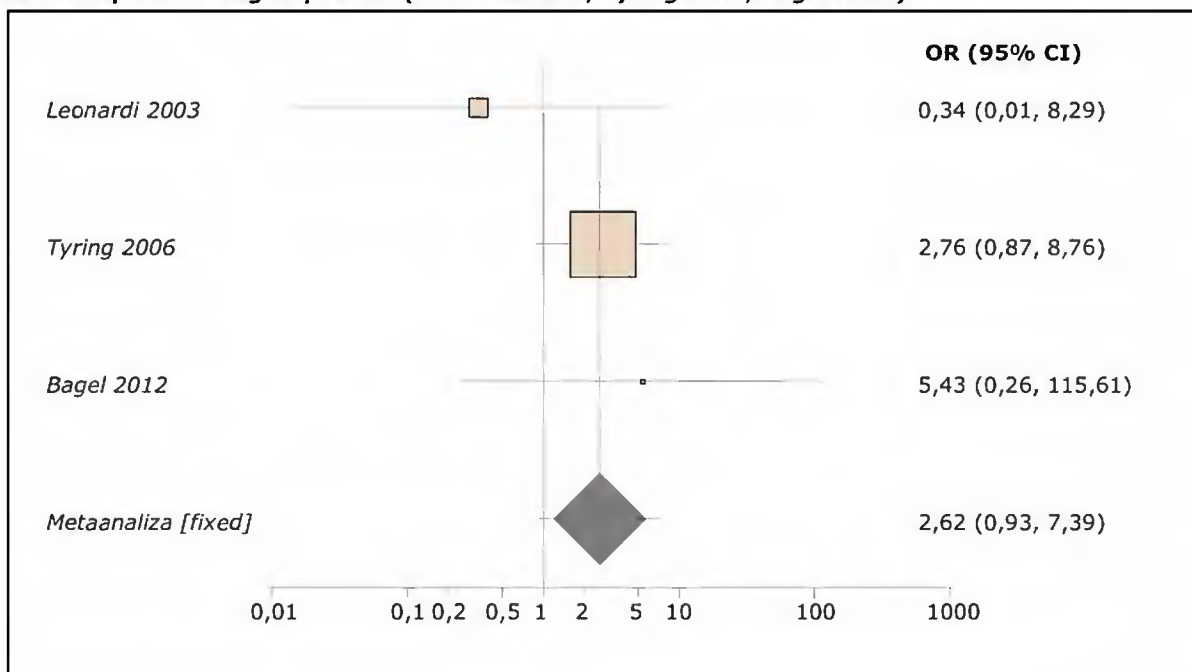
W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania zapalenia zatok wynosił 0,38 pacjent/rok u osób leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,14 pacjent/rok w grupie placebo.

5.7.12.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa, dla porównania etanerceptu przyjmowanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu z placebo.

Wykres 32.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Tyring 2006, Bagel 2012)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zapalenia zatok obocznych nosa dla porównania 2 x 50 mg etanerceptu z placebo jest równy 2,62 (95% CI: 0,93; 7,39). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,0999$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 3,419582 (df = 2), $p = 0,1809$; Cochran Q = 1,803455 (df = 2), $p = 0,4059$.

5.7.12.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy.

Tabela 92.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia zatok obocznych nosa (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	0,23 (0,004; 4,61)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania van de Kerkhof 2008 iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wynosi 0,23 (95% CI: 0,004; 4,61). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.13. Ból

Częstość występowania bólu głowy poddano ocenie w następujących badaniach: *Gottlieb 2003* oraz *van de Kerkhof 2008*.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 93.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	4* (7)
	PL		55	4* (7)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	3 (3,1)
	PL		46	1 (2,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania bólu była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

5.7.13.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Poniżej przedstawiono odrębną analizę uwzględniającą eksperyment *Gottlieb 2003*, w którym etanercept podawany był w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały przedstawione w tabeli.

Tabela 94.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	0,96 (0,17; 5,46)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania iloraz szans wystąpienia bólu wynosi 0,96 (95% CI: 0,17; 5,46). Wynik nie jest statystycznie znamieny.

W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania bólu wynosił 0,21 pacjent/rok w grupie 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,28 pacjent/rok u osób otrzymujących placebo.

5.7.13.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy statystycznej przedstawionej w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu; etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	1,45 (0,11; 77,88)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia bólu wynosi 1,45 (95% CI: 0,11; 77,88). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.14. Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego oceniono w badaniu *Gottlieb 2003*, *van de Kerkhof 2008* oraz *Bagel 2012*.

Zaobserwowane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	4* (7)
	PL		55	4* (7)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	3 (3,1)
	PL		46	1 (2,2)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	59	1 (1,7)
	PL		62	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

5.7.14.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tyg. dokonano odrębnej analizy. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	2,0 (0,27; 22,86)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest równy 2,0 (95% CI: 0,27; 22,86). Wynik nie jest istotny statystycznie.

W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania nadciśnienia tętniczego wynosił 0,17 na pacjent/rok w grupie 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,14 pacjent/rok u osób otrzymujących placebo.

5.7.14.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy. Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 98.
Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego - etanercept 50 mg vs placebo (*van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	0,30 (0,02; 2,79)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia bólu wynosi 0,30 (95% CI: 0,02; 2,79). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.14.3. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg dwa razy w tyg. dokonano odrębnej analizy. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 99.
Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego - etanercept 2x50 mg vs placebo (*Bagel 2012*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	7,77 (0,15; 392,3)
	PL	

*Obliczono metodą Peto

Obliczony na podstawie wyników badania *Bagel 2012* iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosi 7,77 (95% CI: 0,15; 392,3). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.15. Urazy przypadkowe

W badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* podana została liczba pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe w trakcie trwania badania.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano urazy przypadkowe, umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 100.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe; okres obserwacji 12 i 24 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Gottlieb 2003 (II A)	ETA 2x25	24 tyg.	57	4* (7)
	PL		55	2* (4)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	5 (3)
	PL		166	7 (4)
	ETA 2x50		164	7 (4)
	PL		166	7 (4)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	196	8 (4)
	PL		193	12 (6)
	ETA 2x50		194	13 (7)
	PL		193	12 (6)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	3 (3,1)
	PL		46	0 (0,0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie *Gottlieb 2003* odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie przypadkowych urazów, był większy w grupie przyjmującej etanercept. Natomiast w pozostałych analizowanych badaniach częstość występowania przypadkowych urazów była zbliżona w grupie pacjentów leczonych etanerceptem, niezależnie od dawki, w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei w eksperymencie *van de Kerkhof 2008* omawiany punkt końcowy wystąpił jedynie w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (3 pts).

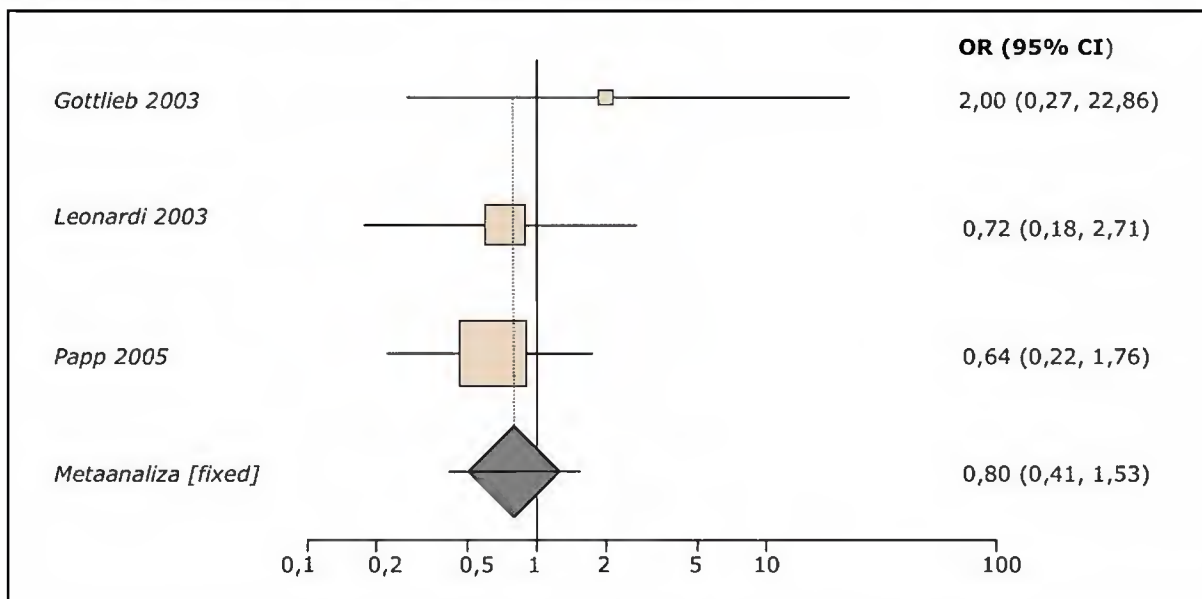
5.7.15.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo.

Metaanalizę wyników wykonano bez uwzględniania różnic w okresie obserwacji.

Wykres 33.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia urazów przypadkowych dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 0,8 (95% CI: 0,41; 1,53). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,6053$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 1,382075 (df = 2) $p = 0,5011$, Cochran Q = 1,314702 (df = 2) $p = 0,5182$.

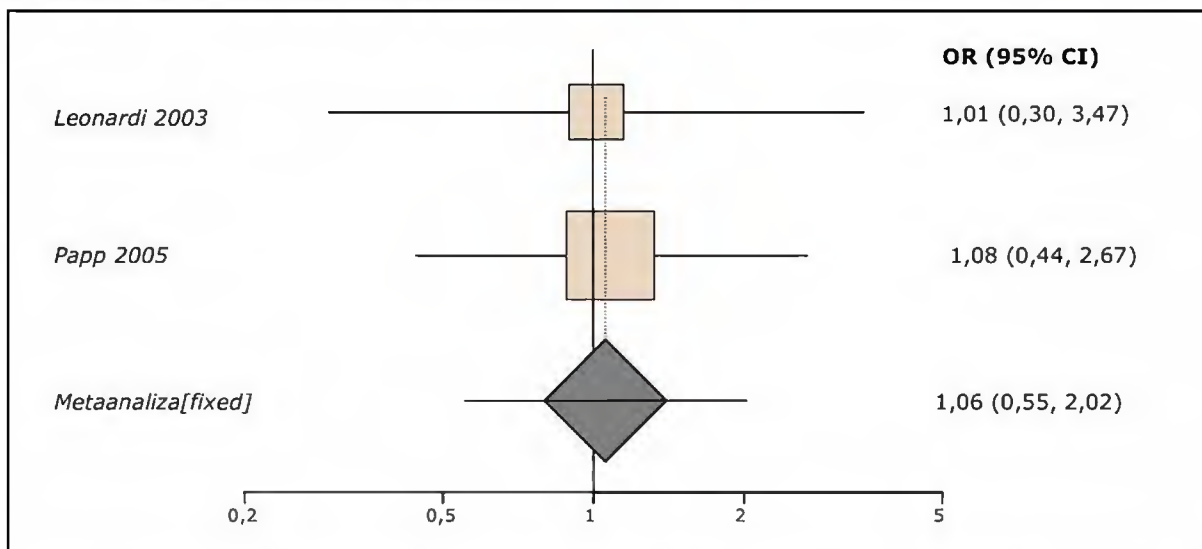
W próbie klinicznej *Gottlieb 2003* współczynnik występowania urazów przypadkowych wynosił 0,17 na pacjent/rok u osób leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,14 pacjent/rok w grupie kontrolnej.

5.7.15.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg., u których zaobserwowano wystąpienie urazów przypadkowych.

Wykres 34.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia urazów przypadkowych wynosi 1,06 (95% CI: 0,55; 2,02). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,9973$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 0,009669 (df = 1), $p = 0,9217$, Cochran Q = 0,009668 (df = 1), $p = 0,9217$.

5.7.15.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy. Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 101.

Obliczony iloraz szans wystąpienia urazów przypadkowych - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	4,48 (0,39; 51,20)*
	PL	

*Obliczone metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 4,48 (95% CI: 0,39; 51,20) i nie wykazuje istotności statystycznej.

5.7.16. Zmęczenie/osłabienie (fatigue, asthenia)

W badaniach Leonardi 2003, Tying 2006, van de Kerkhof 2008 oraz Bagel 2012 oceniano częstość występowania zmęczenia/osłabienia podczas trwania badania.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano występowanie zmęczenia, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Leonardi 2003, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	6 (4)
	PL		166	5 (3)
	ETA 2x50		164	3 (2)
	PL		166	5 (3)
<i>Tying 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	13 (4,2)
	PL		306	4 (1,3)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	35 (5,2)
	PL		46	0 (0,0)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	59	0 (0)
	PL		62	2 (3,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniach *Leonardi 2003* oraz *Bagel 2012* częstość występowania zmęczenia była zbliżona w grupie pacjentów leczonych etanerceptem, niezależnie od dawki, w porównaniu z placebo. Natomiast w próbie klinicznej *Tying 2006* częstość występowania tego punktu końcowego była nieco większa w grupie pacjentów z ocenianą interwencją. Z kolei w eksperymencie *van de Kerkhof 2008* omawiany punkt końcowy wystąpił jedynie w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (35 pts).

5.7.16.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Natomiast na podstawie wyników z badania *Leonardi 2003* dokonano analizy statystycznej dla etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tyg.

Szczegółowe dane dotyczące obliczonego ilorazu szans zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 103.

Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	1,24 (0,31; 5,24)
	PL	

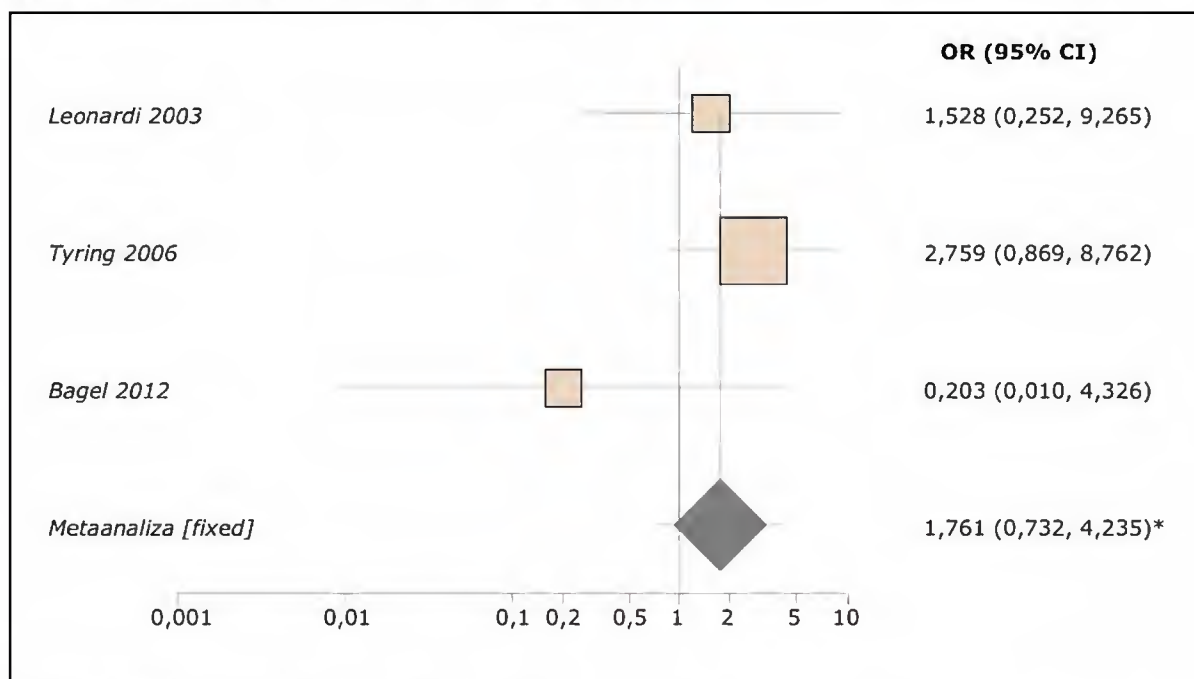
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans wystąpienia zmęczenia dla porównania etanerceptu 2 x 25 mg z placebo jest równy 1,24 (95% CI: 0,31; 5,24). Wynik nie jest statystycznie znamieny.

5.7.16.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zanotowano zmęczenie, dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo. Do metaanalizy włączono te badania, w których przyjmowany był etanercept 2 x 50 mg (*Leonardi 2003, Tyring 2006, Bagel 2012*).

Wykres 35.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003, Tyring 2006, Bagel 2012*)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zmęczenia wynosi 1,761 (95% CI: 0,732; 4,235). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,2881$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 3,986663 ($df = 2$), $p = 0,1362$, Cochran Q = 2,518985 ($df = 2$), $p = 0,2838$. Wyniki z badania *Bagel 2012* odbiegają od wyniku metaanalizy. Niejednorodność wyników może mieć źródło w mniejszej liczebności populacji tej próby klinicznej.

5.7.16.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy.

Tabela 104.
Obliczony iloraz szans wystąpienia zmęczenia/osłabienia - etanercept 50 mg vs placebo (*van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	5,59 (0,44; ∞)*
	PL	

Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych (M-H)

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia osłabienia wynosi 5,59 (95% CI: 0,44; ∞). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.17. Ból mięśniowy

W badaniu *Leonardi 2003* jako punkt końcowy oceniono częstość występowania bólu mięśniowego w czasie trwania obserwacji.

Tabela 105.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból mięśniowy; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (*Leonardi 2003*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	6 (4)
	PL		166	4 (2)
	ETA 2x50		164	3 (2)
	PL		166	4 (2)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania bólu mięśniowego jest zbliżona w porównywanych grupach.

5.7.17.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli dla tego punktu końcowego zamieszczono wyliczony iloraz szans dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo.

Tabela 106.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu mięśniowego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Leonardi 2003*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	1,56 (0,36; 7,64)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans wystąpienia bólu mięśniowego dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo wynosi 1,56 (95% CI: 0,36; 7,64). Wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.17.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Ponadto w eksperymencie *Leonardi 2003* dokonano analizy dla grupy przyjmującej etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg.

Tabela 107.
Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu mięśniowego – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2 x 50 PL	0,76 (0,11; 4,54)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Porównując etanercept w dawce 2 x 50 mg w z placebo uzyskuje się wartość 0,76 (95% CI: 0,11; 4,54). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.7.18. Nudności

W badaniu *Leonardi 2003* oraz *Bagel 2012* podana została liczba pacjentów, u których wystąpiły nudności w trakcie trwania badania.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano nudności, umieszczono w tabeli.

Tabela 108.
Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie nudności; okres obserwacji 12 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (Leonardi 2003, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	12 tyg.	162	4 (2)
	PL		166	2 (1)
	ETA 2x50		164	3 (2)
	PL		166	2 (1)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	59	1 (1,7)
	PL		62	3 (4,8)

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, iż częstość występowania nudności jest zbliżona w porównywanych grupach.

5.7.18.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Poniższa tabela zawiera obliczony iloraz szans dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tyg.

Tabela 109.
Obliczony iloraz szans wystąpienia nudności – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Leonardi 2003 (II A)	ETA 2x25	2,08 (0,29; 23,2)
	PL	

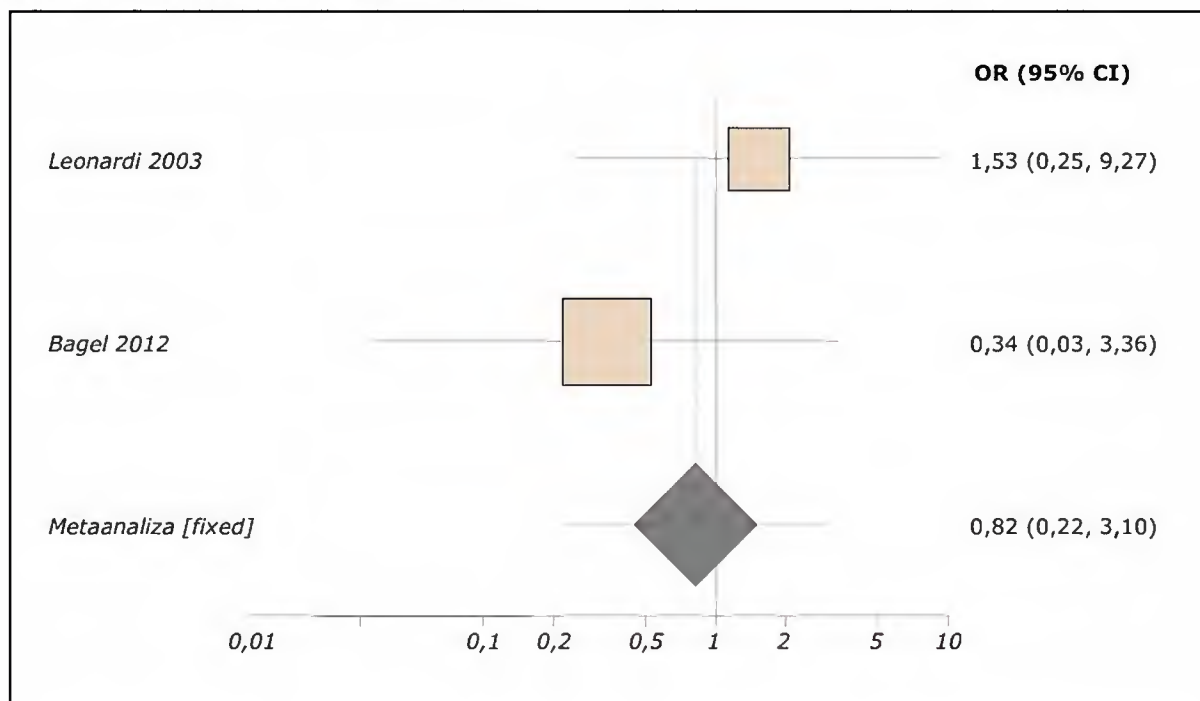
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans występowania nudności dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo jest równy 2,08 (95% CI: 0,29; 23,2). Otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

5.7.18.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zanotowano nudności, dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo. Do metaanalizy włączono te badania, w których przyjmowany był etanercept 2 x 50 mg (Leonardi 2003, Bagel 2012).

Wykres 36.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności– etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Bagel 2012)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia nudności dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 0,82 (95% CI: 0,22; 3,10). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,9653$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 1,077668 ($df = 1$) $p = 0,2992$, Cochran Q = 1,028364 ($df = 1$) $p = 0,3105$.

5.7.19. Wysypka

W badaniu *Leonardi 2003* podana została liczba pacjentów, u których zaobserwowano wysypkę w trakcie trwania badania.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 110.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła wysypka; okres obserwacji 12 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (*Leonardi 2003*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	162	4 (2)
	PL		166	4 (2)
	ETA 2x50		164	5 (3)
	PL		166	4 (2)

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, iż częstość występowania nudności jest zbliżona w grupach osób leczonych etanerceptem we wszystkich dawkach, w porównaniu z placebo.

5.7.19.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo obliczono iloraz szans wystąpienia wysypki. Wynik zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 111.
Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Leonardi 2003*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	1,03 (0,19; 5,61)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 25 mg z placebo wynosi 1,03 (95% CI: 0,19; 5,61). Wynik nie jest znamieny statystycznie.

5.7.19.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano również odrębnego porównania dla etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu.

Tabela 112.
Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Leonardi 2003*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Leonardi 2003 (II A)</i>	ETA 2x50	1,27 (0,27; 6,54)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Porównując etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo uzyskuje się wartość 1,27 (95% CI: 0,27; 6,54). Wynik nie jest statystycznie znamieny.

5.7.20. Objawy grypowe lub grypopodobne

Częstość występowania objawów grypowych lub objawów grypopodobnych oceniano w badaniach *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008*. Celem ujednoczenia w poniższej analizie posłużono się jednolitym sformułowaniem obejmującym ww. działanie niepożądane – objawy grypowe.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły objawy grypowe, przedstawiono poniżej.

Tabela 113.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły objawy grypowe/grypopodobne; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (*Papp 2005, van de Kerkhof 2008*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	12 tyg.	196	9 (5)
	PL		193	3 (2)
	ETA 2x50		194	8 (4)
	PL		193	3 (2)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	12 tyg.	96	10 (10,4)
	PL		46	0 (0)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż objawy grypowe nieco częściej notowano wśród pacjentów leczonych etanerceptem, zarówno w dawce 2 x 25 mg, jak i 2 x 50 mg w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei w eksperymencie *van de Kerkhof 2008* omawiany punkt końcowy wystąpił jedynie w grupie 10 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

5.7.20.1. Etanercept 25 mg 2 razy w tyg. vs placebo

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony iloraz szans dotyczący porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo.

Tabela 114.

Obliczony iloraz szans wystąpienia objawów grypowych – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (*Papp 2005*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Papp 2005 (II A)</i>	ETA 2x25	3,05 (0,74; 17,73)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans wystąpienia objawów grypowych dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 3,05 (95% CI: 0,74; 17,73). Uzyskany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

5.7.20.2. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Dokonano także odrębnej analizy dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo.

Tabela 115.
Obliczony iloraz szans wystąpienia objawów grypowych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Papp 2005)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Papp 2005 (II A)	ETA 2x50	2,72 (0,64; 16,15)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie danych eksperymentu Papp 2005 iloraz szans wystąpienia objawów grypowych wynosi 2,72 (95% CI: 0,64; 16,15). Otrzymany wynik nie jest statystycznie znamieny.

5.7.20.3. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy.

Tabela 116.
Obliczony iloraz szans oraz parametr NNH wystąpienia objawów grypowych - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	11,29 (1,13; ∞)*	10 (6; 50)
	PL			

Obliczono M-H z korektą pól zerowych (M-H)

Obliczony na podstawie wyników badania van de Kerkhof 2008 iloraz szans wystąpienia objawów grypowych wynosi 11,29 (95% CI: 1,13; ∞), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ETA 50 jest 11,29 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Parametr NNH wynosi 10 (95% CI: 5; 50), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów ETA 50 zamiast PL przez okres 12 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku objawów grypowych. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.7.21. Ból stawów

W badaniach Tying 2006, van de Kerkhof 2008 oraz Bagel 2012 jako punkt końcowy oceniano częstość występowania bólu stawów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117.
Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano ból stawów; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

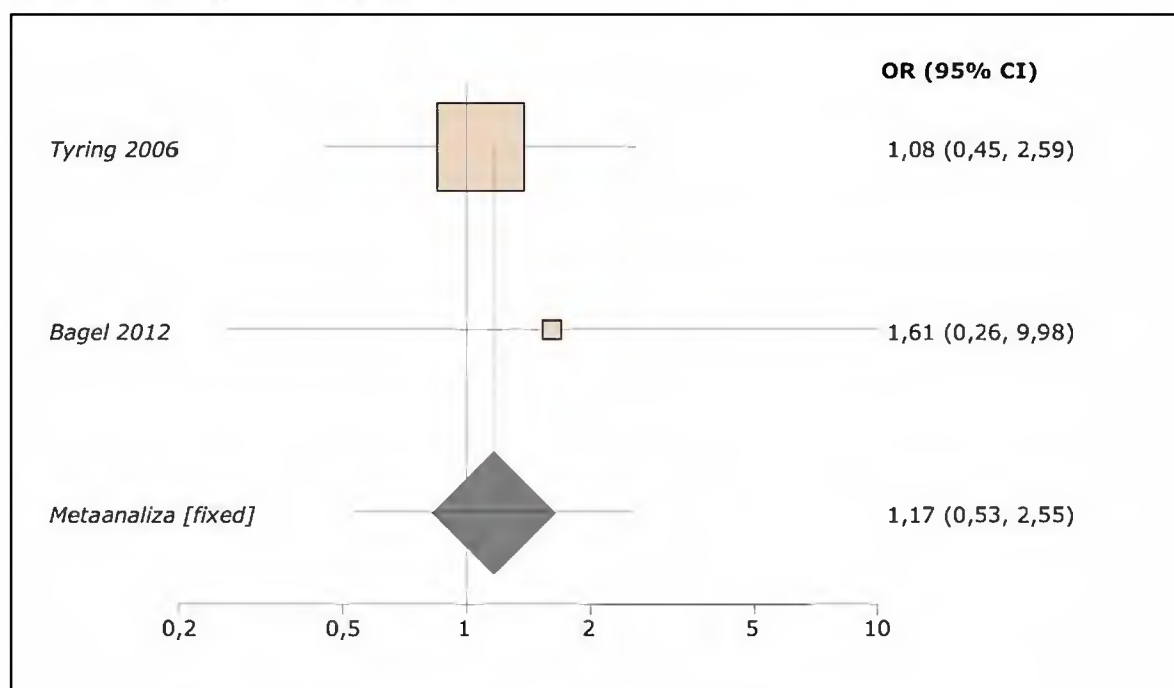
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Tyring 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	312	11 (3,5)
	PL		306	10 (3,3)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	2 (2,1)
	PL		46	2 (4,3)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	59	3 (5,1)
	PL		62	2 (3,2)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w eksperymentach *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012* ból stawów niemal równie często notowano w obu porównywalnych grupach (3,3–5,1%). Natomiast w badaniu *van de Kerkhof 2008* odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy były nieznacznie niższe w grupie etanerceptu (2,1%) w porównaniu do grupy placebo (4,3%).

5.7.21.1. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból stawów, dla porównania pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. w porównaniu z placebo.

Wykres 37.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból stawów– etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Tyring 2006, Bagel 2012)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu stawów jest równy 1,17 (95% CI: 1,53; 2,55), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie osób leczonych etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tyg. jest 1,17 razy większa od analogicznej szansy w grupie osób z placebo. Wynik jest istotny statystycznie ($p = 0,8544$). Wynik testu heterogeniczności: Breslow-Day = 0,148034 (df = 1), $p = 0,7004$, Cochran Q = 0,147115 (df = 1), $p = 0,7013$. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

5.7.21.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy.

Tabela 118.
Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu stawów - etanercept 50 mg vs placebo
(van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	0,47 (0,03; 6,69)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania van de Kerkhof 2008 iloraz szans wystąpienia bólu stawów wynosi 0,47 (95% CI: 0,03; 6,69). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.22. Zapalenie nosogardła

W badaniu Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011 oraz Gottlieb 2011 oceniono jako punkt końcowy częstość występowania zapalenia nosogardła w czasie trwania obserwacji. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 119.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Tying 2006 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	312	22 (7,1)
	PL		306	13 (4,2)
van de Kerkhof 2008 (II A)	ETA 50	12 tyg.	96	5 (5,2)
	PL		46	1 (2,2)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	11 (7,9)
	PL		72	6 (8,3)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	11 (7,8)
	PL		68	2 (2,9)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Bagel 2012 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	59	3 (5,1)
	PL		62	5 (8,1)

Na podstawie wyników badań: *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008* oraz *Gottlieb 2011* można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła, są wyższe w grupie osób leczonych etanerceptem (5,2% - 7,8%) w porównaniu do tych odsetek w grupie chorych otrzymujących placebo (2,2% - 4,2%). Odmienną sytuację obserwujemy w próbach klinicznych *Strober 2011* oraz *Bagel 2012*, gdzie nieznacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy wystąpił w grupie placebo (5,1%-8,3%) w porównaniu do grupy z ocenianą interwencją (2,9%).

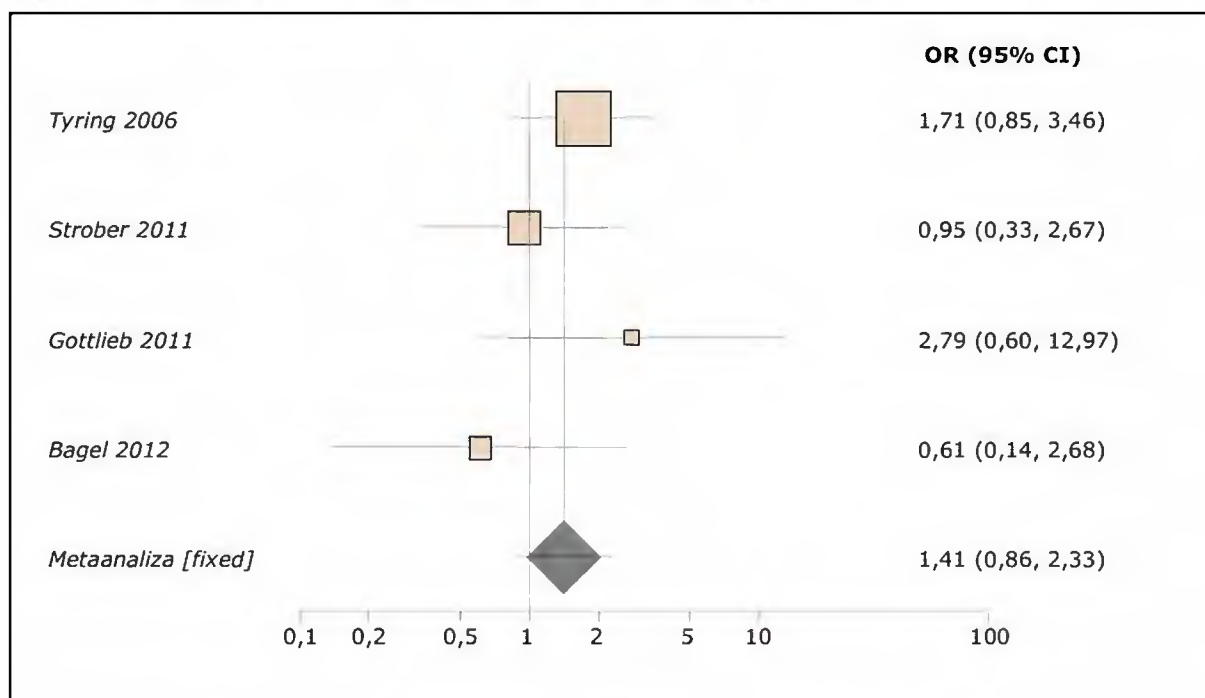
5.7.22.1. Etanercept 50 mg 2 razy w tyg. vs placebo

Częstość występowania zapalenia nosogardła oceniano w badaniach *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 38.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (*Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011*, *Bagel 2012*)



W wyniku przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardła wynosi 1,41 (95% CI: 0,86; 2,33) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,2202$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 2,943702 (df = 3), $p = 0,4004$; Cochran Q = 2,849336 (df = 3), $p = 0,4154$.

5.7.22.2. Etanercept 50 mg raz w tyg. vs placebo

Dla pacjentów leczonych etanerceptem w dawce 50 mg raz w tyg. dokonano odrębnej analizy.

Tabela 120.
Obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardła - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	ETA 50	2,47 (0,26; 119,50)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *van de Kerkhof 2008* iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardła wynosi 2,47 (95% CI: 0,26; 119,50). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.23. Infekcje

Analizy tego punktu końcowego dokonano w badaniach *Tyring 2006*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano występowanie infekcji, umieszczono w tabeli.

Tabela 121.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x50 mg) vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

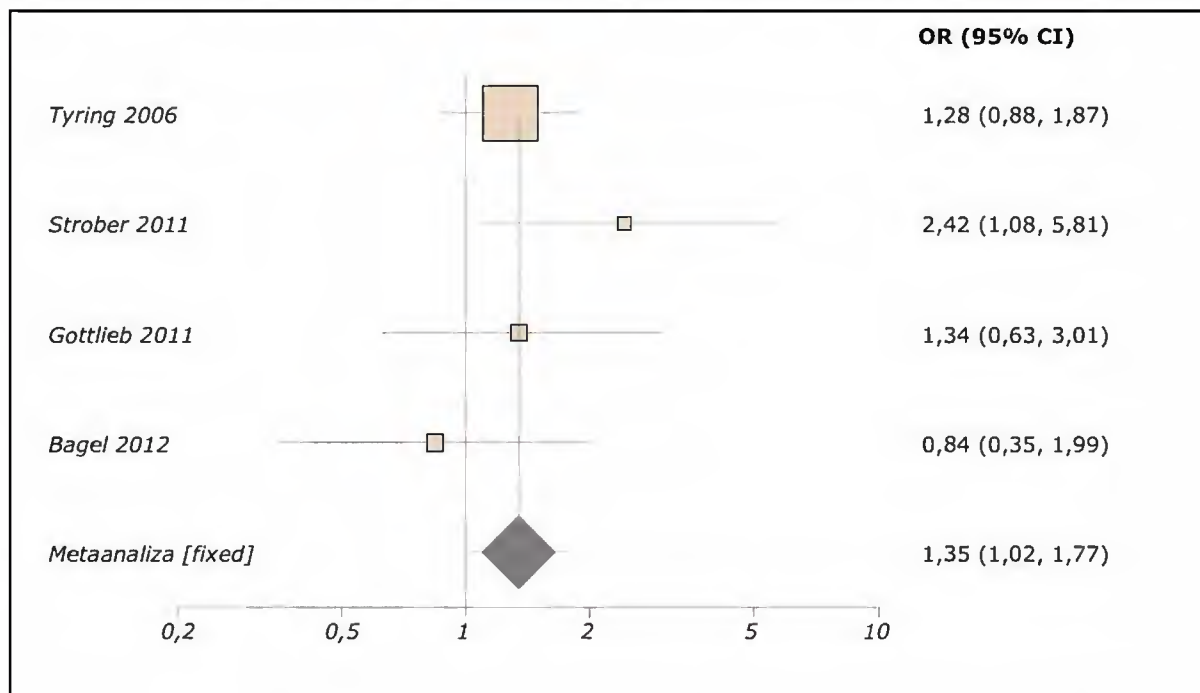
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	312	87 (27,9)
	PL		306	71 (23,2)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	39 (28,1)
	PL		72	10 (13,9)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	34 (24,1)
	PL		68	13 (19,1)
<i>Bagel 2012 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	59	16 (27,1)
	PL		62	19 (30,6)

W analizowanym badaniu częstość występowania infekcji w czasie trwania badania była nieznacznie większa w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu do grupy chorych przyjmujących placebo. Jedynie w badaniu *Bagel 2012* odnotowano więcej przypadków infekcji w grupie placebo niż w grupie otrzymującej etanercept

Wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 39.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; etanercept 2x50 mg vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)



Obliczony w wyniku metaanalizy 3 badań (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012) iloraz szans wystąpienia infekcji wynosi 1,35 (95% CI: 1,02; 1,77). Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną ($p = 0,0423$) na korzyść grupy placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej otrzymanych wyników: Breslow-Day = 3,746076 (df = 3), $p = 0,2902$; Cochran Q = 3,695241 (df = 3), $p = 0,2963$.

Dla omawianego punktu końcowego dodatkowy parametr EBM: NNH.

Tabela 122.

Parametr NNH dotyczące częstości występowania infekcji dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA 2x50 vs PL (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Parametr	ETA 2x50 vs PL
NNH* (95% CI)	20 (10; 213)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
RR (95% CI) = 1,25 (1,01; 1,55)

Parametr NNH wynosi 20 (95% CI: 10; 213), co oznacza, iż lecząc 120 pacjentów ETA 2 x 50 zamiast PL przez okres 12 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku infekcji. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.7.24. Poważne infekcje

W badaniach Tyring 2006, Strober 2011 oraz Gottlieb 2011 jako punkt końcowy analizowano częstość występowania infekcji, które sklasyfikowano jako poważne.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie poważnych infekcji, umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 123.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)

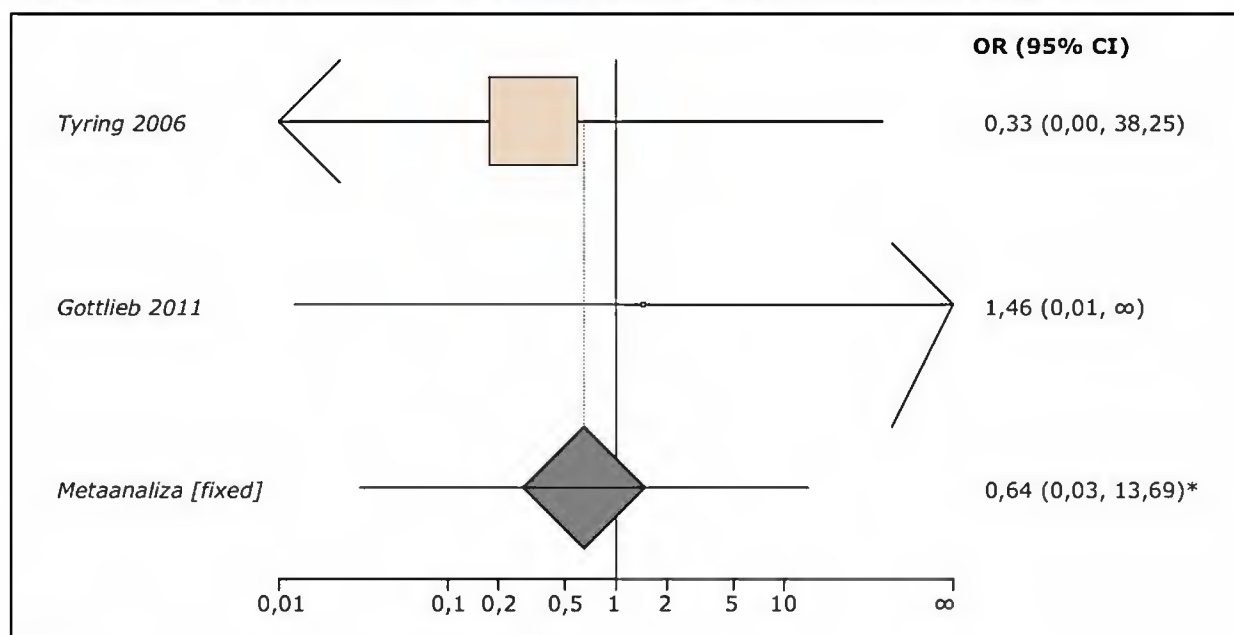
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Tyring 2006 (II A)</i>	ETA 2 x 50	12 tyg.	312	0 (0,0)
	PL		306	1 (0,3)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	0 (0,0)
	PL		72	0 (0,0)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	1 (0,7)
	PL		68	0 (0,0)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w obu porównywanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje był niski. W przypadku badania *Gottlieb 2011* omawiany punkt końcowy wystąpił jedynie w grupie ocenianej interwencji, natomiast w próbie klinicznej *Tyring 2006* jedynie w grupie placebo. Istotnym jest również fakt, iż w eksperymencie *Strober 2011* w obu analizowanych grupach terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia poważnych infekcji dla zastosowanego okresu obserwacji.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów dla omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 40.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; etanercept 2x50 mg vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

W wyniku przeprowadzonej agregacji danych obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych infekcji wynosi 0,64 (95% CI: 0,03; 13,69) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,64$).

Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 1,409242 ($df = 1$, $p = 0,2352$; Cochran Q = 0,423818 ($df = 1$), $p = 0,515$).

5.7.25. Nowotowory

Autorzy analizowanych prób klinicznych *Strober 2011* i *Gottlieb 2011* oceniali częstość występowania nowotworów.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 124.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nowotowory; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (*Strober 2011*, *Gottlieb 2011*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Strober 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	139	4 (2,9)
	PL		72	1 (1,4)
<i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	ETA 2x50	12 tyg.	141	1 (0,7)
	PL		68	0 (0,0)

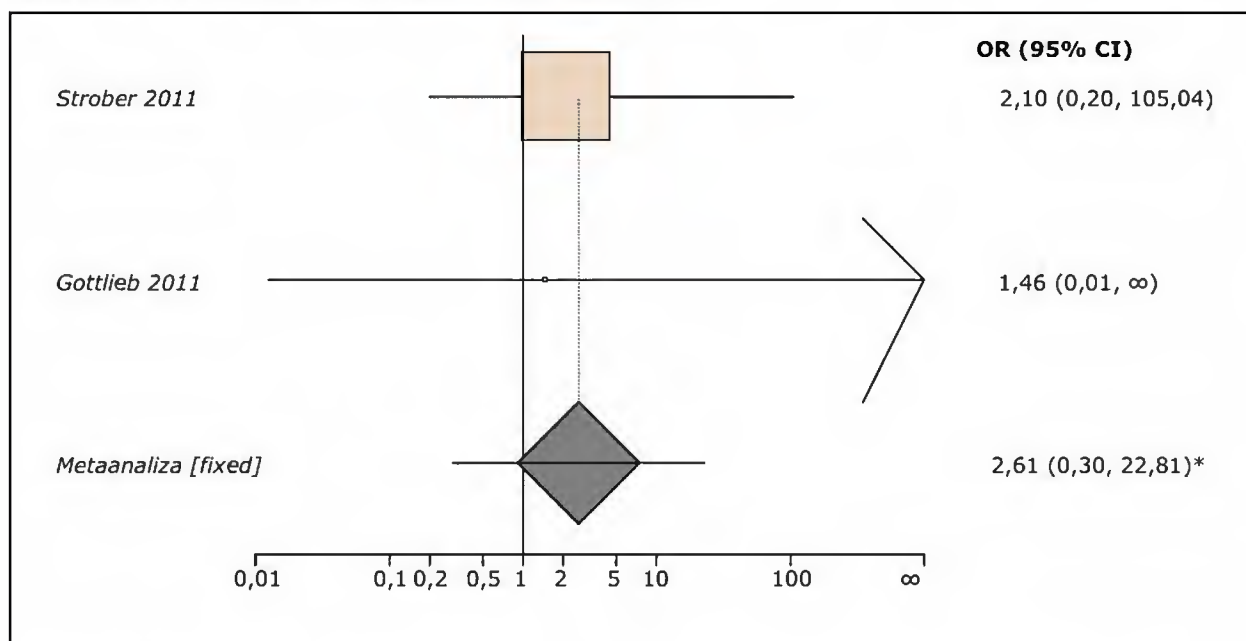
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów uczestniczących w eksperymencie *Strober 2011*, u których wystąpiły nowotowory były nieznacznie większe w grupie etanerceptu (2,9%) w porównaniu do grupy placebo (1,4%). Natomiast w przypadku badania *Gottlieb 2011* omawiany punkt końcowy wystąpił jedynie w grupie ocenianej interwencji.

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 41.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nowotwory dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA 2x50 vs PL (Strober 2011, Gottlieb 2011)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia nowotworów dla 12-tygodniowego okresu leczenia wynosi 2,61 (95% CI: 0,30; 22,81) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p = 0,6439$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,222844 ($df = 1$), $p = 0,6369$; Cochran Q = 0,161981 ($df = 1$), $p = 0,6873$.

5.7.26. Rak kolczystokomórkowy skóry (squamous cell carcinoma, SCC)

Analizy tego punktu końcowego dokonano w badaniach Strober 2011 oraz Gottlieb 2011.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry, umieszczono w tabeli.

Tabela 125.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak kolczystokomórkowy skóry; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	1 (0,7)
	PL		72	0 (0,0)
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	0 (0,0)
	PL		68	1 (0,7)

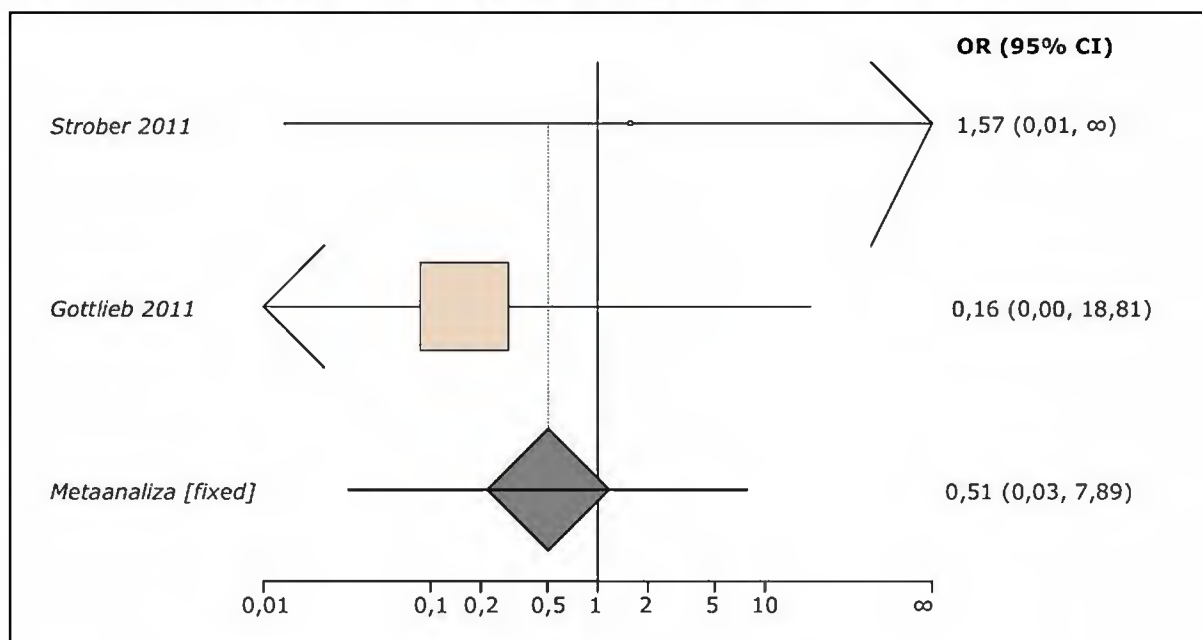
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W przypadku eksperymentu *Strober 2011* u jednego pacjenta z grupy ETA 2x50 wystąpił rak kolczystokomórkowy skóry, natomiast w eksperymencie *Gottlieb 2011* wystąpienie omawianego punktu końcowego obserwujemy jedynie w grupie placebo.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił rak kolczystokomórkowy skóry przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 42.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił rak kolczystokomórkowy skóry; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (*Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011*)



*Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony metodą Mantela-Heanszla bez korekty pól zerowych iloraz szans wynosi 0,51 (95% CI: 0,03; 7,89) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,8026$). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników: Breslow-Day = 2,084236 (df = 1), $p = 0,1488$; Cochran Q = 0,975626 (df = 1), $p = 0,3233$.

5.7.27. Rak podstawnokomórkowy skóry (*basal cell carcinoma, BCC*)

Częstość występowania raka podstawnokomórkowego skóry poddano ocenie w badaniach *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011*. Wyniki omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji z zachowaniem reguły ITT. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 126.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak podstawnocomórkowy skóry; okres obserwacji 12 tyg; etanercept 2x50 vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	2 (1,4)	4,60 (0,25; 86,08)^
	PL		72	0 (0,0)	
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	0 (0,0)	-
	PL		68	0 (0,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Z informacji przedstawionych powyżej wynika, iż jedynie w badaniu *Strober 2001* w grupie pacjentów otrzymujących etanercept u 2 pacjentów odnotowano wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Obliczony na podstawie wyników badania *Strober 2011* iloraz szans wystąpienia raka BSC wynosi 4,60 (95% CI: 0,24; 86,08). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.28. Nowotowory inne niż SCC lub BSC

W dwóch eksperymentach *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* analizowano częstość wystąpienia nowotworów innych niż kolczystokomórkowe skóry lub podstawnocomórkowe skóry. Wyniki omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji ITT.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 127.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nowotowory inne niż SCC lub BSC; okres obserwacji 12 tyg; etanercept 2x50 vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Strober 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	139	1 (0,7)	0,49 (0,03; 9,21)^
	PL		72	1 (1,4)	
Gottlieb 2011 (II A)	ETA 2x50	12 tyg.	141	0 (0,0)	-
	PL		68	0 (0,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metoda Peto

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż jedynie w próbie klinicznej *Strober 2011* odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów innych niż BSC lub SCC (po jednym przypadku w każdej grupie).

Obliczony metodą Peto na podstawie wyników badania *Strober 2011* iloraz szans wystąpienia raka innego niż BSC lub SCC wynosi 0,49 (95% CI: 0,03; 9,21). Otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

5.7.29. Obrzęki obwodowe

Analizy tego punktu końcowego dokonano jedynie w badaniu *Gottlieb 2003*.

W poniższej tabeli umieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano obrzęki obwodowe w czasie trwania badania.

Tabela 128.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe; okres obserwacji 12 i 24 tyg; etanercept 2x25 vs placebo (*Gottlieb 2003*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	ETA 2x25	24 tyg.	57	1* (2)	0,18 (0,003; 1,7)
	PL		55	5* (9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość występowania obrzęków obwodowych była większa w grupie otrzymującej placebo.

Obliczony iloraz szans wystąpienia obrzęków obwodowych dla porównania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi 0,18 (95% CI: 0,003; 1,7). Wynik nie jest statystycznie znamienne.

W badaniu *Gottlieb 2003* współczynnik występowania obrzęków obwodowych był równy 0,04 pacjent/rok u osób leczonych 2 x 25 mg etanerceptu oraz 0,41 pacjent/rok w grupie kontrolnej.

5.7.30. MACE (*Major Adverse Cardiac Events*)

Analizy pod kątem częstości wystąpienia kardiologicznych działań niepożądanych większych (MACE) dokonano w badaniach *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011*. Należy jednak podkreślić, iż w analizowanych eksperymentach nie odnotowano przypadków wystąpienia omawianego działania niepożądanego.

5.7.31. Pozostałe działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono częstość wystąpienia pozostałych działań niepożądanych występujących w próbach klinicznych *van de Kerkhof 2008*, *Bagel 2012*. Brak zbieżności analizowanych działań niepożądanych oraz różne dawki leków uniemożliwił przeprowadzenie statystycznej agregacji danych. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 129.
Liczy, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008, Bagel 2012)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
van de Kerkhof 2008 (II A)	Ból pleców	ETA 50	12 tyg.	96	1 (1,0)	0,23 (0,003; 4,61)
		PL		46	2 (4,3)	
	Biegunka	ETA 50		96	5 (5,2)	2,47 (0,26; 119,50)
		PL		46	1 (2,2)	
	Niestrawność	ETA 50		96	3 (3,1)	4,48 (0,39; 51,20)^
		PL		46	0 (0,0)	
	Świąd	ETA 50		96	14 (14,6)	1,79 (0,52; 7,92)
		PL		46	4 (8,7)	
	Zapalenie oskrzeli	ETA 50		96	1 (1,0)	0,23 (0,003; 4,61)
		PL		46	2 (4,3)	
	Opryszczka wargowa	ETA 50		96	1 (1,0)	0,23 (0,003; 4,61)
		PL		46	2 (4,3)	
	Zapalenie oskrzeli	ETA 2x50		59	2 (3,4)	1,05 (0,07; 14,97)
		PL		62	2 (3,2)	
	Krwiak w miejscu iniekcji	ETA 2x50		59	2 (3,4)	2,14 (0,11; 128,3)
		PL		62	1 (1,6)	
Infekcje ucha	ETA 2x50	59	0 (0)	0,14 (0,01; 2,26)^		
	PL	62	2 (3,2)			
Kontaktowe zapalenie skóry	ETA 2x50	59	0 (0)	0,14 (0,01; 2,26)^		
	PL	62	2 (3,2)			
Świąd	ETA 2x50	59	0 (0)	0,14 (0,01; 2,26)^		
	PL	62	2 (3,2)			
Łuszczycyca	ETA 2x50	59	0 (0)	0,14 (0,01; 2,26)^		
	PL	62	2 (3,2)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż najczęściej występującym działaniem niepożądanym w grupie ETA 50 jest świąd. Należy podkreślić, iż w grupie kontrolnej nie odnotowano wystąpienia niestrawności. W przypadku pacjentów otrzymujących ETA 2x50

najczęściej obserwowano zapalenie oskrzeli i krwiak w miejscu iniekcji.

W badaniu *van de Kerkhof 2008* Obliczone dla 12-tygodniowego okresu leczenia ilorazy szans wystąpienia: bólu pleców, biegunki, niestrawności, zapalenia oskrzeli oraz opryszczki wargowej wynoszą odpowiednio: 0,23 (95% CI: 0,003; 4,61), 2,47 (95% CI: 0,26; 119,50), 4,48 (95% CI: 0,39; 51,20), 1,79 (95% CI: 0,52; 7,92) 0,23 (95% CI: 0,003; 4,61). Wszystkie otrzymane wyniki nie wykazują znamienności statystycznej. Przeprowadzona analiza statystyczna dla badania *Bagel 2012* również nie wykazała znamienności statystycznej wyników.

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z USTEKINUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*ACCEPT*). W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną etanerceptu z ustekinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Założeniem metodycznym badania było wykazanie wyższości ustekinumabu nad etanerceptem (hipoteza badawcza typu *superiority*) w leczeniu łuszczycy.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*ACCEPT*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
ACCEPT (II A)	Griffiths 2010	67	+	w stosunku do dawek UST (45 mg lub 90 mg) oraz względem personelu badawczego (za wyjątkiem personelu podającego oceniane leki)	+	3

Włączone do analizy badanie *ACCEPT* cechuje średnia wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie oceniono na 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji warstwowej przy użyciu systemu adaptacyjnego (*adaptive randomization scheme*) ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego oraz wagi pacjenta (< 90 kg vs ≥ 90 kg). Analizowana próba kliniczna jest eksperymentem, w którym nie zastosowano podwójnego zaślepienie (*double-blind*). W niniejszym badaniu zastosowano zaślepienie w stosunku do dawek ustekinumabu (45 mg lub 90 mg) oraz względem personelu badawczego (za wyjątkiem personelu przygotowującego i podającego oceniane leki).

Oceniane badanie jest próbą kliniczną z losowym przydziałem pacjentów do grup, jednak informacje dotyczące utajenia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Autorzy włączonego eksperymentu dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Opis kalkulacji próby został przedstawiony dla oceny głównego punktu końcowego tj. wskaźnika PASI 75 (odsetki pacjentów, u których uzyskano co najmniej 75% poprawę stanu skóry) dla dwóch analizowanych dawek ustekinumabu (45 mg lub

90 mg). W przypadku niższej dawki ustekinumabu (45 mg podawany w tygodniu 0. i 4.) powyższa próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem obustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 87% wykryć różnice pomiędzy porównywanymi grupami; wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 325 pacjentów w grupie etanerceptu oraz 200 pacjentów w grupie ustekinumabu 45 mg i została osiągnięta. Natomiast w przypadku wyższej dawki ustekinumabu (90 mg podawany w tygodniu 0. i 4.) powyższa próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem obustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 97% wykryć różnice pomiędzy porównywanymi grupami; wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 325 pacjentów w grupie etanerceptu oraz 325 pacjentów w grupie ustekinumabu 90 mg i również została osiągnięta.

Niewątpliwym ograniczeniem badania *ACCEPT* oprócz braku podwójnego zaślepienia jest fakt, iż w ww. eksperymencie stosowano ustalone dawki UST 45 i UST 90 bez względu na masę ciała, co może wpłynąć na błędne wnioskowanie, co do siły ustekinumabu stosowanego w praktyce klinicznej zgodnie z zapisami ChPL.

W przypadku próby klinicznej *ACCEPT* zarówno analiza skuteczności, jak i bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *ACCEPT*.

Tabela 131.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (*ACCEPT*)

Badanie	<i>ACCEPT (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby dorosłe w wieku ≥ 18 r.ż.; • Obecność potwierdzonej łuszczycy zwykłej (plackowatej) ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • Kandydaci do fototerapii lub terapii systemowej; • Liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12 (skala od 0 do 72; im wyższy wynik tym większe zaawansowanie choroby); • Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA ≥ 3 pkt. (skala od 0 do 5, gdzie 0 – brak choroby; 5 – zaawansowany stan choroby); • Stopień zajęcia powierzchni ciała (BSA) w okresie wyjściowym wynoszący co najmniej 10%; • Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na co najmniej jedną formę terapii układowej włączając metotreksat, cyklosporynę lub naświetlanie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA); • Pacjenci wcześniej nie leczeni etanerceptem lub ustekinumabem; • Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna lub polekowe postaci łuszczycy; • Obecność poważnych infekcji/zakażeń; • Przewlekłe lub choroby zakaźne (infekcje) w wywiadzie; • Obecność choroby nowotworowej (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, bez objawów nawrotu w okresie ≥ 5 lat); • Terapia układowa bądź fototerapia na 4 tygodnie przed włączeniem do badania;

Badanie	ACCEPT (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie miejscowe łuszczycy na 2 tygodnie przed włączeniem do badania; ▪ 4-tygodniowe leczenie w ramach badań klinicznych etanerceptem lub ustekinumabem (lub 5 okresów półtrwania w zależności, która terapia była dłuższa) lub 3-miesięczne stosowanie leków biologicznych (lub 5 okresów półtrwania w zależności, która terapia była dłuższa).

Szczegółowe dane na temat populacji włączonej do badania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 132.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (ACCEPT)

Parametr	ACCEPT (II A)			
	ETA 2x50	UST 45	UST 90	
Liczebność, N	347	209	347	
Wiek w latach, SD	45,7 (13,4)	45,1 (12,6)	44,8 (12,3)	
Mężczyźni, n (%)	246 (70,9)	133 (63,3)	234 (67,4)	
Kobiety, n (%)	101* (29,1*)	76* (36,7*)	113* (32,6*)	
Liczba pacjentów rasy białej, n (%)	316 (91,1)	193 (92,3)	309 (89,0)	
Masa ciała w kg, SD	90,8 (20,9)	90,4 (21,1)	91,0 (22,8)	
Czas trwania łuszczycy w latach, SD	18,8 (12,1)	18,9 (11,8)	18,7 (11,8)	
BSA (zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi w %), SD	23,8 (13,9)	26,7 (17,8)	26,1 (17,6)	
Liczba punktów w skali PASI, SD	18,6 (6,2)	20,5 (9,2)	19,9 (8,4)	
Pacjenci mający łuszczycę wyraźną (4) lub poważną (5) (globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza), n (%)	148 (42,7)	98 (46,9)	144 (41,5)	
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)	95 (27,4)	62 (29,7)	95 (27,4)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leki miejscowe	336 (96,8)	202 (96,7)	336 (96,8)
	Fototerapia#	224 (64,6)	138 (66,0)	230 (66,3)
	Tradycyjna terapia układowa^	199 (57,3)	129 (61,7)	182 (52,4)
	Leki biologiczne^^	41 (11,8)	26 (12,4)	36 (10,4)
Brak odpowiedzi na leczenie układowe*, n (%)	≥ 1 lek	347 (100,0)	209 (100,0)	346 (99,7)
	≥ 2 leki	186 (53,6)	118 (56,5)	185 (53,3)
	≥ 3 leki	52 (15,0)	31 (14,8)	47 (13,5)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

#Fototerapia : naświetlanie ultrafioletem B lub ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA);
 ^Tradycyjna terapia układowa: PUVA, metotreksat, cyklosporynę;
 ^^ Leki biologiczne: alefacept, efalizumab, infliksymab, adalimumab;
 *Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na formę terapii układowej. Kategorie nie wykluczają się wzajemnie, np. pacjenci, którzy nietolerują 3 leków, mogą również być włączeni jako pacjenci nietolerujących ≥ 1 leku lub ≥ 2 leków.

Na podstawie informacji zawartych w powyższej tabeli można wnioskować o podobieństwie badanych grup pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. W analizowanym eksperymencie większy odsetek osób objętych terapią stanowią mężczyźni (ponad 2/3). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (średni wiek wynosił ok. 45 lat). Średni czas trwania łuszczycy wynosił ok. 19 lat. Średnia powierzchnia ciała dotknięta zmianami łuszczycowymi (BSA) wynosiła około 25%, a średnia liczba punktów w skali PASI wynosiła około 20. Nie zaobserwowano również różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (około 1/4) oraz odsetku osób objętych wcześniejszą terapią łuszczycy. Zdecydowana większość pacjentów używała miejscowo działające leki (leki zewnętrzne), a jedynie 10% stosowało wcześniej leki biologiczne.

6.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *ACCEPT* pacjentów losowo przypisano do trzech grup terapeutycznych (ETA 2x50 lub UST 45 lub UST 90).

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 133.
Charakterystyka interwencji (*ACCEPT*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania leczenia
<i>ACCEPT (II A)</i>	ETA 2x50	50 mg 2 razy na tydz.	podskórnice	12 tyg.
	UST 45	45 mg raz w 0. i 4. tyg.		
	UST 90	90 mg raz w 0. i 4. tyg.		

W badaniu *ACCEPT* pacjenci na okres 12 tyg. zostali poddani procesowi randomizacji do trzech grup przyjmujących etanercept dawce 50 mg dwa razy na tydz. lub do grupy przyjmującej ustekinumab w niskiej dawce (45 mg raz w 0. i 4. tyg.) lub w wysokiej (90 mg raz w 0. i 4. tyg.). Leki były podawane podskórnice w postaci zastrzyków.

Pacjenci z grupy etanerceptu, którzy po 12 tygodniach nie odpowiedzieli na leczenie otrzymywali w tygodniu 16. i 20 ustekinumab w dawce 90 mg, natomiast chorzy z grupy ustekinumabu, którzy nie odpowiedzieli na leczenie otrzymywali dodatkową dawkę ustekinumabu (odpowiednio 45 mg lub 90 mg) w tygodniu 16. Okres *follow-up* wynosił maksymalnie 64 tyg.

Autorzy analizowanej próby klinicznej nie przedstawili informacji dotyczących wykazu leków dozwolonych podczas trwania badania, jak również wykazu leków zabronionych.

6.4. Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji z zachowaniem reguły ITT.

We włączonym eksperymencie skuteczność leczenia oceniano wskaźnikiem stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), a także przy pomocy globalnej oceny nasilenia choroby przez lekarza (*Physician's Global Assessment*).

Głównym punktem końcowym we włączonym eksperymencie była ocena stopnia redukcji zmian łuszczycowych o co najmniej 75% w skali PASI po 12 tyg. trwania obserwacji względem wartości wyjściowych. Dodatkowo analizowano również częstość wystąpienia poprawy za pomocą wskaźnika PASI 90 po 12 tyg. badania.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (ACCEPT)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
ACCEPT (II A)	Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	Liczy i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. leczenia zaobserwowano co najmniej 75% lub 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.	<ul style="list-style-type: none"> • n (%) • OR (95% CI)
	Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA	<p>Liczy i odsetki pacjentów, którzy po 12 tyg. leczenia uzyskali poprawę w PGA: <i>cleared or minimal disease</i> (brak zmian lub minimalne zmiany) lub <i>cleared disease</i> (brak oznak choroby).</p> <p>Skala od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak znamion, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • n (%) • OR (95% CI)

OR – iloraz szans;
MD – różnica średnich zmian;
PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*;
PGA – *Physician's Global Assessment*.

6.4.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI

We włączonej próbie klinicznej ACCEPT poddano ocenie liczby i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. leczenia zaobserwowano co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI (szczegółowe opis zastosowanej skali PASI przedstawiono w rozdziale: „Załączniki”). Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 135.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% lub 90% poprawa stanu skóry wg PASI wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

Badanie	PASI	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT (II A)	PASI 75	ETA 2x50	12 tyg.	347	197 (56,8)	0,63 (0,43; 0,92)
		UST 45		209	141 (67,5)	
		ETA 2x50		347	197 (56,8)	0,47 (0,33; 0,65)
		UST 90		347	256 (73,8)	
	PASI 90	ETA 2x50		347	80 (23,1)	0,52 (0,35; 0,78)
		UST 45		209	76 (36,4)	
		ETA 2x50		347	80 (23,1)	0,37 (0,26; 0,52)
		UST 90		347	155 (44,7)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż częstość występowania poprawy stanu skóry według skali PASI 75 oraz PASI 90 była większa w grupie leczonej ustekinumabem, niezależnie od dawki, w porównaniu z grupą przyjmującą etanercept. Największy odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry według PASI, zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych terapii ustekinumabem w dawce 90 mg (73,8%). Należy jednak podkreślić, iż we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów z co najmniej 75% poprawą w skali PASI przekroczył 56%, co sugeruje uzyskanie klinicznie istotnej poprawy zarówno w grupie etanerceptu, jak również w grupie ustekinumabu.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia 75% poprawy stany skóry wg skali PASI wynoszą odpowiednio 0,63 (95% CI: 0,43; 0,92) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,47 (95% CI: 0,33; 0,65) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. A zatem, szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem stanowi odpowiednio 63% oraz 47% analogicznych szans w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Oba wyniki świadczą o istotności statystycznej na korzyść ustekinumabu.

Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku 90% poprawy stanu skóry wg skali PASI, gdzie obliczone ilorazy szans wynoszą 0,52 (95% CI: 0,35; 0,78) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,37 (95% CI: 0,26; 0,52) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. W związku z tym, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem stanowi odpowiednio 52% oraz 37% analogicznych szans w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Uzyskane wyniki świadczą o uzyskaniu różnic istotnych statycznie na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM: korzyść względna (RB, *relative benefit*) oraz parametr NNH (*number needed to harm*).

Tabela 136.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 75 i PASI 90; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

PASI	Parametry EBM	ACCEPT (II A)	
		ETA 2x50 vs UST 45	ETA 2x50 vs UST 90
PASI 75	RB* (95% CI)	0,84 (0,74; 0,96)	0,77 (0,69; 0,86)
	NNH* (95% CI)	10 (6; 43)	6 (5; 11)
PASI 90	RB* (95% CI)	0,63 (0,49; 0,83)	0,52 (0,41; 0,64)
	NNH* (95% CI)	8 (5; 19)	5 (4; 7)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane z analizowanej próby klinicznej ACCEPT obliczone korzyści względne dla punktu końcowego PASI 75 wynoszą odpowiednio 0,84 (95% CI: 0,74; 0,96) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,77 (95% CI: 0,69; 0,86) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia 75% poprawy stany skóry wg skali PASI w grupie leczonej etanerceptem jest odpowiednio 0,84 oraz 0,77 razy niższe od tego prawdopodobieństwa w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę. Parametry NNH dla analizowanych porównań tj. ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 wynoszą odpowiednio: 10 (95% CI: 6; 43) oraz 6 (95% CI: 5; 11). W związku z tym lecząc odpowiednio 10 oraz 6 pacjentów etanerceptem zamiast ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg przez okres 12 tyg., u jednego nie uda się uzyskać co najmniej 75% poprawy stanu skóry wg skali PASI. Należy dodatkowo podkreślić, iż w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu otrzymane wyniki wykazują istotność kliniczną.

Natomiast w przypadku oceny punktu końcowego PASI 90 obliczone korzyści względne wynoszą odpowiednio 0,63 (95% CI: 0,49; 0,83) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,52 (95% CI: 0,41; 0,64) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia 90% poprawy stany skóry wg skali PASI w grupie leczonej etanerceptem jest odpowiednio 0,63 oraz 0,52 razy niższe od tego prawdopodobieństwa w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę. Parametry NNH dla analizowanych porównań tj. ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 wynoszą odpowiednio: 8 (95% CI: 5; 19) oraz 5 (95% CI: 4; 7). W związku z tym lecząc odpowiednio 8 oraz 5 pacjentów etanerceptem zamiast ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg przez okres 12 tyg., u jednego nie uda się uzyskać co najmniej 90% poprawy stanu skóry wg skali PASI. Należy dodatkowo podkreślić, iż w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu otrzymane wyniki wykazują istotność kliniczną.

W związku z faktem, iż dawkowanie ustekinumabu (Stelara®) jest uzależnione od masy ciała pacjenta (ChPL produktu Stelara®: zalecanym dawkowaniem produktu Stelara® jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tyg., a potem co 12 tyg. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tyg., a potem co 12 tyg.), w poniższej tabeli zostały

przedstawione dodatkowe dane dotyczące punktu końcowego PASI 75 z podziałem na pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg oraz pacjentów z masą ciała > 100 kg.

Tabela 137.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI pogrupowanych z uwagi na masę ciała (≤ 100 kg lub > 100 kg) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji – 12 tyg.; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

Badanie	Masa ciała	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT# (II A)	≤ 100 kg	ETA 2x50	12 tyg.	251	154 (61)	0,61 (0,38; 0,97)
		UST 45		151	109 (72)	
		ETA 2x50		251	154 (61)	0,46 (0,31; 0,70)
		UST 90		244	189 (77)	
	> 100 kg	ETA 2x50		96	43 (45)	0,66 (0,32; 1,34)
		UST 45		58	32 (55)	
		ETA 2x50		96	43 (45)	0,44 (0,24; 0,80)
		UST 90		103	67 (65)	

#Wyniki zawarte w powyższej tabeli zostały zaczerpnięte z opublikowanej ChPL dla produktu Stelara®;

*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie podanych wyników można stwierdzić, iż odsetek pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg, u których doszło do poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg skali PASI, jest większy w grupie leczonej ustekinumabem we wszystkich dawkach w porównaniu do grupy przyjmującej etanercept. Potwierdzają to statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczone ilorazy szans dla omawianej grupy pacjentów wynoszą odpowiednio 0,61 (95% CI: 0,38; 0,97) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,46 (95% CI: 0,31; 0,70) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. A zatem, szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem stanowi odpowiednio 61% oraz 46% analogicznych szans w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Powyższe wyniki świadczą o istotności statystycznej na korzyść ustekinumabu. Dodatkowo należy podkreślić, iż otrzymane wyniki są zbliżone do wyników dla całkowitej populacji pacjentów analizowanej w eksperymencie ACCEPT.

Analizując grupę pacjentów z masą ciała > 100 kg, jedynie w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu (90 mg) uzyskano różnice znamienne statystycznie. Obliczone ilorazy szans wynoszą 0,66 (95% CI: 0,32; 1,34) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,44 (95% CI: 0,24; 0,80) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. A zatem, szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem stanowi odpowiednio 44% analogicznej szansy w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 90 mg. Powyższy wynik świadczy o istotności statystycznej na korzyść ustekinumabu.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM: korzyść względna (RB, *relative benefit*) oraz parametr NNH (*number needed to harm*).

Tabela 138.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 75 z uwzględnieniem masy ciała pacjentów (≤ 100 kg lub > 100 kg); ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

Masa ciała	Parametry EBM	ACCEPT (II A)	
		ETA 2x50 vs UST 45	ETA 2x50 vs UST 90
≤ 100 kg	RB* (95% CI)	0,85 (0,74; 0,98)	0,79 (0,70; 0,89)
	NNH* (95% CI)	10 (6; 81)	7 (5; 13)
> 100 kg	RB* (95% CI)	-	0,69 (0,52; 0,89)
	NNH* (95% CI)	-	5 (3; 16)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o powyższe dane obliczone korzyści względne w grupie pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg, którzy uzyskali poprawę stanu skóry o co najmniej 75% w skali PASI wynoszą odpowiednio 0,85 (95% CI: 0,74; 0,98) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,79 (95% CI: 0,70; 0,89) dla porównania ETA 2x50 vs UST 90. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg leczonej etanerceptem jest odpowiednio 0,85 oraz 0,79 razy niższe od tego prawdopodobieństwa w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg oraz 90 mg. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę. Parametry NNH dla analizowanych porównań tj. ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 wynoszą odpowiednio: 10 (95% CI: 6; 81) oraz 7 (95% CI: 5; 13). W związku z tym lecząc odpowiednio 10 oraz 7 pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg etanerceptem zamiast ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg przez okres 12 tyg., u jednego nie uda się uzyskać co najmniej 75% poprawy stanu skóry wg skali PASI. Należy dodatkowo podkreślić, iż w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu otrzymane wyniki wykazują istotność kliniczną.

Natomiast w przypadku oceny ww. punktu końcowego u pacjentów z masą ciała > 100 kg obliczona korzyść względna dla porównania ETA 2x50 vs UST 90 wynosi 0,69 (95% CI: 0,52; 0,89). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie pacjentów > 100 kg leczonej etanerceptem jest 0,69 razy niższe od tego prawdopodobieństwa w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 90 mg. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ustekinumabu. Parametr NNH dla analizowanego porównania wynosi 5 (95% CI: 3; 16). W związku z tym lecząc 5 pacjentów z masą ciała > 100 kg etanerceptem zamiast ustekinumabem 90 mg przez okres 12 tyg., u jednego nie uda się uzyskać co najmniej 75% poprawy stanu skóry wg skali PASI. Otrzymany wynik jest także istotny klinicznie.

6.4.2. Odpowiedź PGA (*Physician's Global Assessment*)

W badaniu ACCEPT oceniano poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (*Physician's Global Assessment*). Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano sześciopunktową skalę (od 0 do 5), w której wyższy stopień wskazuje na cięższy stan choroby (0 oznacza brak znamion

choroby, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby). Ocenianym punktem końcowym jest odsetek pacjentów, którzy po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskali 0 punktów (*cleared disease* = brak oznak choroby) lub maksymalnie 1 punkt (*cleared or minimal disease* = brak zmian lub minimalne zmiany). Analiza ocenianego punktu końcowego została przedstawiona dla populacji ITT.

Tabela 139.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź PGA wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

Badanie	PASI	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT (II A)	PGA (0 i 1 pkt.)	ETA 2x50	12 tyg.	347	170 (49,0)	0,52 (0,36; 0,75)
		UST 45		209	136 (65,1)	
		ETA 2x50		347	170 (49,0)	0,40 (0,29; 0,55)
		UST 90		347	245 (70,6)	
	PGA (0 pkt.)	ETA 2x50		347	30 (8,6)	0,49 (0,28; 0,85)
		UST 45		209	34 (16,3)	
		ETA 2x50		347	30 (8,6)	0,27 (0,16; 0,42)
		UST 90		347	91 (26,2)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż w grupach pacjentów leczonych ustekinumabem, niezależnie od wysokości dawki, zaobserwowano zdecydowanie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik *cleared* lub *minimal disease* w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących etanercept. Różnice pomiędzy grupą pacjentów poddanych terapii etanerceptem a ustekinumabem są znamienne statystycznie, bez względu na zastosowaną dawkę.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia wyniku *cleared* lub *minimal disease* w 12 tyg. leczenia wynoszą 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,40 (95% CI: 0,29; 0,55). A zatem szanse wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowią 52% oraz 40% analogicznych szans w grupie UST 45 oraz UST 90. Otrzymane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę.

Podobną sytuację odnotowano w ocenie stopnia nasilenia choroby w skali PGA dla wyniku *cleared disease* (0 pkt.). Obliczone ilorazy szans w 12 tyg. leczenia wynoszą 0,49 (95% CI: 0,28; 0,85) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,27 (95% CI: 0,16; 0,42). A zatem szanse wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowią 49% oraz 27% analogicznych szans w grupie UST 45 oraz UST 90. Otrzymane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM: ryzyko względne (RB, *relative benefit*) oraz parametr NNH (*number needed to harm*).

Tabela 140.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących PGA; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

PASI	Parameter EBM	ACCEPT (II A)	
		ETA 2x50 vs UST 45	ETA 2x50 vs UST 90
PGA (0 i 1)	RB* (95% CI)	0,75 (0,65; 0,87)	0,69 (0,61; 0,79)
	NNH* (95% CI)	7 (5; 14)	5 (4; 7)
PGA (0)	RB* (95% CI)	0,53 (0,34; 0,84)	0,33 (0,22; 0,48)
	NNH* (95% CI)	14 (8; 49)	6 (5; 9)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczone parametry RB wystąpienia wyniku *cleared* (0 pkt.) lub *minimal disease* (1 pkt.) w 12 tyg. leczenia wynoszą 0,75 (95% CI: 0,65; 0,87) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,69 (95% CI: 0,61; 0,79). A zatem prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowią 75% oraz 69% analogicznych prawdopodobieństw w grupie UST 45 oraz UST 90. Otrzymane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę. Parametry NNH dla analizowanych porównań tj. ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 wynoszą odpowiednio: 7 (95% CI: 5; 14) oraz 5 (95% CI: 4; 7). W związku z tym lecząc odpowiednio 7 oraz 5 pacjentów etanerceptem zamiast ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg przez okres 12 tyg., nie uda się uzyskać 1 dodatkowego przypadku wyniku *cleared* (0 pkt.) lub *minimal disease* (1 pkt.) w skali PGA. Należy dodatkowo podkreślić, iż w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu otrzymane wyniki są wykazują istotność kliniczną.

Natomiast obliczone parametry korzyści względnych dotyczące wystąpienia wyniku *cleared disease* (0 pkt.) po 12 tyg. leczenia są równe 0,53 (95% CI: 0,34; 0,84) dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz 0,33 (95% CI: 0,22; 0,48). A zatem prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowią 53% oraz 33% analogicznych prawdopodobieństw w grupie UST 45 oraz UST 90. Otrzymane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ustekinumabu, bez względu na zastosowaną dawkę. Parametry NNH dla analizowanych porównań tj. ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 wynoszą odpowiednio: 14 (95% CI: 8; 49) oraz 6 (95% CI: 5; 9). W związku z tym lecząc odpowiednio 14 oraz 6 pacjentów etanerceptem zamiast ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg przez okres 12 tyg., nie uda się uzyskać 1 dodatkowego przypadku wyniku *cleared disease* (0 pkt.) w skali PGA. Należy dodatkowo podkreślić, iż w przypadku porównania etanerceptu z wyższą dawką ustekinumabu otrzymane wyniki wykazują istotność kliniczną.

6.5. Bezpieczeństwo

W badaniu ACCEPT analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Okres

obserwacji przedstawiony w niniejszym raporcie dla oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych wyniósł 12 tyg.

We włączonym eksperymencie w analizie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do rezygnacji, poważne działania niepożądane, a także rezygnację z leczenia. Ogół pacjentów został objęty pełną diagnostyką laboratoryjną (m.in. badania krwi, moczu, enzymy wątrobowe).

6.5.1. Rezygnacje z leczenia

W próbie klinicznej *ACCEPT* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem oraz częstość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych po 12-tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

Tabela 141.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu działań niepożądanych) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (*ACCEPT*)

Badanie	Rezygnacje z leczenia	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT (II A)	Ogółem	ETA 2x50	12 tyg.	347	11 (3,17*)	0,82 (0,30; 2,40)
		UST 45		209	8 (3,83*)	
		ETA 2x50		347	11 (3,17*)	2,24 (0,71; 8,30)
		UST 90		347	5 (1,44*)	
	Z powodu działań niepożądanych	ETA 2x50		347	5 (1,44*)	1,51 (0,24; 16,02)
		UST 45		209	2 (0,96*)	
		ETA 2x50		347	5 (1,44*)	5,06 (0,56; 239,93)
		UST 90		347	1 (0,29*)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych w 12-tygodniowym okresie obserwacji jest zbliżona we wszystkich porównywanych grupach interwencyjnych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż powyższe odsetki są stosunkowo niskie i nie przekraczają 4%.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych dla obu porównań (ETA vs UST 45 oraz ETA vs UST 90) nie wykazują znamienności statystycznej.

6.5.1.1. Poważne działania niepożądane

W próbie klinicznej *ACCEPT* poddano ocenie częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (12 tyg.). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Dla omawianego punktu końcowego wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT.

Tabela 142.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (*ACCEPT*)

Badanie	Poważne działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT (II A)	Ogółem**	ETA 2x50	12 tyg.	347	4 (1,2)	0,60 (0,11; 3,25)
		UST 45		209	4 (1,9)	
		ETA 2x50		347	4 (1,2)	1 (0,18; 5,41)
		UST 90		347	4 (1,2)	
	Żołądkowo-jelitowe	ETA 2x50		347	1 (0,3)	0,59 (0,03; 10,32)^
		UST 45		209	1 (0,5)	
		ETA 2x50		347	1 (0,3)	0,51 (0,05; 4,94)^
		UST 90		347	2 (0,6)	
	Infekcje/zakażenia	ETA 2x50		347	1 (0,3)	4,96 (0,09; 283,97)^
		UST 45		209	0 (0,0)	
		ETA 2x50		347	1 (0,3)	0,30 (0,05; 1,74)^
		UST 90		347	4 (1,2)	
	Kardiologiczne/naczyniowe	ETA 2x50		347	0 (0,0)	0,07 (0,001; 4,00)^
		UST 45		209	1 (0,5)	
		ETA 2x50		347	0 (0,0)	0,14 (0,002; 6,82)^
		UST 90		347	1 (0,3)	
	Nerkowe/moczowe	ETA 2x50		347	1 (0,3)	4,96 (0,09; 283,97)^
		UST 45		209	0 (0,0)	
		ETA 2x50		347	1 (0,3)	1,0 (0,06; 16,02)^

Badanie	Poważne działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Mięśniowo-szkieletowe	UST 90		347	1 (0,3)	4,96 (0,09; 283,97)^
		ETA 2x50		347	1 (0,3)	
		UST 45		209	0 (0,0)	
		ETA 2x50		347	1 (0,3)	7,39 (0,15; 372,38)^
		UST 90		347	0 (0,0)	
		ETA 2x50		347	0 (0,0)	
	Inne	UST 45		209	2 (1,0)	0,07 (0,004; 1,22)^
		ETA 2x50		347	0 (0,0)	
		UST 90		347	0 (0,0)	
		UST 90		347	0 (0,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ≥ 1 SAEs;

^Obliczone metodą Peto.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem (≥ 1 SAEs) jest zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych i wynosi odpowiednio 1,2% dla etanerceptu i UST 90 oraz 1,9% dla UST 45.

W przypadku wszystkich ww. poważnych działań niepożądanych SAEs obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej. A zatem, można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90).

6.5.1.2. Działania niepożądane

Autorzy analizowanej próby klinicznej *ACCEPT* oceniali częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania oraz pozostałych działań niepożądanych (AEs) w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące oceny działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 143.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
ACCEPT (II A)	Ogółem**	ETA 2x50	12 tyg.	347	243 (70,0)	1,20 (0,82; 1,76)
		UST 45		209	138 (66,0)	
		ETA 2x50		347	243 (70,0)	1,04 (0,74; 1,46)
		UST 90		347	240 (69,2)	
	Zapalenie nosogardzieli	ETA 2x50		347	30 (8,6)	0,85 (0,45; 1,61)
		UST 45		209	21 (10,0)	
		ETA 2x50		347	30 (8,6)	0,87 (0,50; 1,51)
		UST 90		347	34 (9,8)	
	Infekcje górnych dróg oddechowych	ETA 2x50		347	20 (5,8)	0,92 (0,43; 2,07)
		UST 45		209	13 (6,2)	
		ETA 2x50		347	20 (5,8)	0,90 (0,46; 1,77)
		UST 90		347	22 (6,3)	
	Ból głowy	ETA 2x50		347	38 (11,0)	0,71 (0,41; 1,22)
		UST 45		209	31 (14,8)	
		ETA 2x50		347	38 (11,0)	0,89 (0,54; 1,46)
		UST 90		347	42 (12,1)	
	Ból pleców	ETA 2x50		347	7 (2,0)	0,29 (0,10; 0,78)
		UST 45		209	14 (6,7)	
		ETA 2x50		347	7 (2,0)	0,46 (0,16; 1,21)
		UST 90		347	15 (4,3)	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ETA 2x50	347	86 (24,8)	7,32 (3,56; 16,92)		
	UST 45	209	9 (4,3)			
	ETA 2x50	347	86 (24,8)	8,47 (4,56; 16,87)		
	UST 90	347	13 (3,7)			

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Infekcje	ETA 2x50		347	101 (29,1)	0,93 (0,63; 1,38)
		UST 45		209	64 (30,6)	
		ETA 2x50		347	101 (29,1)	0,97 (0,69; 1,37)
		UST 90		347	103 (29,7)	
	Infekcje wymagające leczenia	ETA 2x50		347	34 (9,8)	1,15 (0,61; 2,23)
		UST 45		209	18 (8,6)	
		ETA 2x50		347	34 (9,8)	1,03 (0,60; 1,77)
		UST 90		347	33 (9,5)	
	Nowotwór inny niż nieczerniakowy rak skóry	ETA 2x50		347	0 (0,0)	0,07 (0,001; 4,00)^
		UST 45		209	1 (0,5)	
		ETA 2x50		347	0 (0,0)	-
		UST 90		347	0 (0,0)	
	Nieczerniakowy rak skóry	ETA 2x50		347	0 (0,0)	0,07 (0,004; 1,22)^
		UST 45		209	2 (1,0)	
		ETA 2x50		347	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,82)^
		UST 90		347	1 (0,3)	
	Zmęczenie	ETA 2x50		347	13 (3,7)	0,98 (0,37; 2,77)
		UST 45		209	8 (3,8)	
		ETA 2x50		347	13 (3,7)	0,67 (0,30; 1,46)
		UST 90		347	19 (5,5)	
Ból stawów	ETA 2x50		347	8 (2,3)	0,42 (0,15; 1,18)	
	UST 45		209	11 (5,3)		
	ETA 2x50		347	8 (2,3)	0,80 (0,27; 2,27)	
	UST 90		347	10 (2,9)		

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Kaszel	ETA 2x50		347	11 (3,2)	2,25 (0,58; 12,68)
		UST 45		209	3 (1,4)	
		ETA 2x50		347	11 (3,2)	0,78 (0,32; 1,88)
		UST 90		347	14 (4,0)	
	Biegunka	ETA 2x50		347	9 (2,6)	0,67 (0,23; 2,03)
		UST 45		209	8 (3,8)	
		ETA 2x50		347	9 (2,6)	1,0 (0,35; 2,88)
		UST 90		347	9 (2,6)	
	Świąd	ETA 2x50		347	14 (4,0)	0,69 (0,29; 1,67)
		UST 45		209	12 (5,7)	
		ETA 2x50		347	14 (4,0)	0,87 (0,39; 1,94)
		UST 90		347	16 (4,6)	
	Zapalenie oskrzeli	ETA 2x50		347	2 (0,6)	0,59 (0,08; 4,47)^
		UST 45		209	2 (1,0)	
		ETA 2x50		347	2 (0,6)	0,67 (0,12; 3,88)^
		UST 90		347	3 (0,9)	
	Grypa	ETA 2x50		347	5 (1,4)	3,04 (0,34; 144,51)
		UST 45		209	1 (0,5)	
		ETA 2x50		347	5 (1,4)	1,25 (0,27; 6,37)
		UST 90		347	4 (1,2)	
Nudności	ETA 2x50		347	8 (2,3)	0,59 (0,19; 1,85)	
	UST 45		209	8 (3,8)		
	ETA 2x50		347	8 (2,3)	0,80 (0,27; 2,27)	
	UST 90		347	10 (2,9)		

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Ból gardła	ETA 2x50		347	14 (4,0)	1,72 (0,57; 6,17)
		UST 45		209	5 (2,4)	
		ETA 2x50		347	14 (4,0)	1,0 (0,43; 2,30)
		UST 90		347	14 (4,0)	
	Zapalenie zatok	ETA 2x50		347	3 (0,9)	0,30 (0,05; 1,40)
		UST 45		209	6 (2,9)	
		ETA 2x50		347	3 (0,9)	0,42 (0,07; 1,88)
		UST 90		347	7 (2,0)	
	Nieżyt żołądka i jelit	ETA 2x50		347	3 (0,9)	0,45 (0,06; 2,67)
		UST 45		209	4 (1,9)	
		ETA 2x50		347	3 (0,9)	1,0 (0,13; 7,52)
		UST 90		347	3 (0,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ≥ 1 SAEs;

^Obliczone metodą Peto.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem była zbliżona we wszystkich porównywanych grupach interwencyjnych i wyniosła odpowiednio 66,0% dla UST 45, 69,2% dla UST 90 oraz 70,0% dla ETA.

Jedynie w przypadku dwóch analizowanych działań niepożądanych tj. bólu pleców (ETA 2x50 vs UST 45) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (oba porównania) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu pleców dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 wynosi 0,29 (95% CI: 0,10; 0,78), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie etanerceptu stanowi 29% analogicznej szansy w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 7,32 (95% CI: 3,56; 16,92) oraz 8,47 (95% CI: 4,56; 16,87) odpowiednio dla porównania ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90. A zatem szansa wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie etanerceptu jest odpowiednio 7,32 oraz 8,47 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie UST 45 oraz UST 90. Uzyskane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ustekinumabu (obie analizowane dawki).

W poniższej tabeli przedstawiono obliczone dla omawianych punktów końcowych dodatkowe

parametry EBM: NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*).

Tabela 144.

Zestawienie parametrów EBM dla bólu pleców oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ACCEPT)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Parametr EBM	
		NNT* (95% CI)	NNH* (95% CI)
Ból pleców	ETA 2x50 vs UST 45	22 (12; 73)	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ETA 2x50 vs UST 45	-	5 (4; 7)
	ETA 2x50 vs UST 90	-	5 (4; 7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony parametr NNT dla bólu pleców jest równy 22 (95% CI: 12; 73). W związku z tym, lecząc 22 pacjentów etanerceptem zamiast ustekinumabem w dawce 45 mg przez okres 12 tyg., uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku bólu pleców.

Natomiast obliczona wartość NNH dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia dla obu analizowanych dawek ustekinumabu (45 mg i 90 mg) wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów etanerceptem przez 12 tyg. można spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Na podstawie niskiej górnej granicy przedziału ufności można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z INFLIKSYMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących etanercept z infliksymabem u pacjentów z łuszczycą zwykłą wykonano porównanie pośrednie etanerceptu z infliksymabem poprzez wspólny komparator – placebo. W tym celu wykonano najpierw analizę bezpośrednią infliksymabu z placebo. Oceniano wyłącznie punkty odnalezione w badaniach włączonych do porównania etanerceptu z placebo.

7.1. Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej infliksymabu z placebo

7.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*). Opracowania bezpośrednio porównują efektywność kliniczną infliksymabu z placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej). Włączone do analizy eksperymenty kliniczne były badaniami wieloośrodkowymi z podwójnym zaślepieniem.

Poniższa tabela zawiera zestawienie odnalezionych badań oraz opisujących je publikacji.

Tabela 145.
Zestawienie badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Analiza ITT		Ocena wg Jadad
					S	B	
<i>SPIRIT (II A)</i>	<i>Gottlieb 2004, Feldman 2005</i>	24	+	+(2)	zachowana	-	5
<i>EXPRESS (II A)</i>	<i>Reich 2005, Reich 2006, Reich 2007, Rich 2008</i>	32	+	+(2)	zachowana*	nie zachowana**	4
<i>EXPRESS II (II A)</i>	<i>Menter 2007, Feldman 2008</i>	63	+	+(2)	zachowana [^]	nie zachowana ^{^^}	4
<i>Torii 2010 (II A)</i>	<i>Torii 2010</i>	28 [#]	+	+(2)	zachowana [#]	zachowana	4

S – skuteczność; B – bezpieczeństwo;

*Zachowana jedynie w przypadku odpowiedzi w skali PASI (10 tyg. obserwacji) oraz jakości życia wg DLQI;

**Brak wyników dotyczących 3 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia infliksymabem w dawce 5 mg/kg;

[^]Zachowana w przypadku punktów końcowych: PASI 75, PASI 90 oraz oceny jakości życia w skali DLQI;

^{^^}Brak wyników dotyczących jednego pacjenta z grupy placebo, który nie otrzymał leczenia;

[#]Ośrodki medyczne zlokalizowane jedynie na terenie Japonii;

[#]Zachowana dla PASI, PGA w tyg. 10, nie zachowana dla oceny jakości życia w skali DLQI

7.1.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W 4 randomizowanych (podtyp II A), podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010*) efektywność kliniczną infliksymabu podawanego dożylnie w dawce 5 mg/kg bezpośrednio porównywano z placebo w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej.

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia wszystkich włączonych do analizy badań uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy leczonej infliksymabem lub do grupy otrzymującej placebo.

Autorzy badania *SPIRIT* przedstawili opis sposobu losowego przydzielenia uczestników do ramion terapeutycznych, określony jako randomizacja ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego. Natomiast w próbach klinicznych *EXPRESS* oraz *EXPRESS II* pacjentów przypisano losowo do grup w procesie dynamicznym, wg zasady minimalizacji opartej na algorytmie *biased-coin* (przypisanie kolejnego chorego do jednego z ramion w taki sposób, aby zmniejszyć całkowite zróżnicowanie grup pod względem wybranych cech). Alokacji pacjentów dokonano przy pomocy automatycznego systemu głosowego IVRS (*interactive voice response system*). W omawianych próbach (*EXPRESS*, *EXPRESS II*) zastosowano stratyfikację wg ośrodka badawczego. W badaniu *Torii 2010* pacjenci byli poddani procesowi randomizacji metodą dynamicznej alokacji chorych.

Pomimo, iż wszystkie badania są próbami klinicznymi z losowym przydziałem pacjentów do grup, informacje dotyczące utajenia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Jedynie w próbie *SPIRIT* zawarto informację, iż randomizację przeprowadzono przy użyciu adaptacyjnej alokacji pacjentów do leczenia. Należy mieć, zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Między poszczególnymi badaniami występuje różnica dotycząca wielkości próby włączonej do eksperymentu. Próby: *EXPRESS* oraz *EXPRESS II* przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji (ponad 300 pacjentów w ramieniu z infliksymabem oraz po około 70 i 200 pacjentów w grupie kontrolnej odpowiednio próby *EXPRESS* i *EXPRESS II*) w porównaniu do eksperymentu *SPIRIT* i *Torii 2010*, gdzie w grupie z aktywną interwencją znajdowało się około 100 i 35 osób, natomiast w grupie placebo zaledwie 50 i 19 chorych odpowiednio. Spośród 4 włączonych prób klinicznych jedynie autorzy dwóch opracowań (*EXPRESS II* oraz *Torii 2010*) dołączyli opisy kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. W eksperymencie *EXPRESS II* wielkość próby dla zagwarantowania ponad 99% mocy statystycznej badania została ustalona na 300 pacjentów w grupie infliksymabu oraz na 200 w grupie placebo i została osiągnięta. Natomiast w badaniu *Torii 2010* autorzy zawarli jedynie informację, że przy założeniu odpowiedzi na leczenie PASI 75 u 70% w grupie otrzymującej leczenie infliksymabem i 10% w grupie placebo określono maksymalną utratę pacjentów na 20% w 10 tyg. badania.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając

na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Poza badaniem *SPIRIT*, w żadnym z pozostałych badań (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) nie podano dokładnego opisu użytej metody zaślepienia. Autorzy eksperymentu *SPIRIT* opisują osiągnięcie i podtrzymanie podwójnego maskowania poprzez niezależnego farmaceutę lub osobę, która zajmowała się przygotowaniem infuzji wszystkich podawanych chorym leków (infliksymab i placebo identycznie sformułowanych).

Między badaniami odnotowano nieznaczące różnice dotyczące okresu obserwacji. Z tego też względu, autorzy niniejszego raportu w przypadku analizy skuteczności zdecydowali się na przeprowadzenie jednej metaanalizy dla 10 tyg. okresu obserwacji (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) oraz osobnej analizy statystycznej dla 24 tygodni leczenia (*EXPRESS*). Natomiast podczas dokonywania agregacji danych analizy bezpieczeństwa wykonano tylko jedną metaanalizę bez względu na zastosowany okres obserwacji (łącznie dla 14 i 24 tyg.).

W przypadku próby klinicznej *SPIRIT* analiza skuteczności została przedstawiona dla populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa powyższego badania nie została uwzględniona w niniejszym raporcie. Powodem był nieadekwatny okres obserwacji (30 tyg.) w stosunku do bezpośredniego porównania etanerceptu vs placebo (max 24 tyg.) oraz leczenie dodatkowe zastosowane po 26 tyg. obserwacji. W przypadku badań *EXPRESS* oraz *EXPRESS II* analiza ITT została zachowana tylko dla 10 tyg. obserwacji w przypadku: odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz oceny jakości życia w skali DLQI. W badaniu *Torii 2010* analiza ITT jest zachowana w ocenie PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA oraz punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa do 14 tyg. obserwacji (faza początkowego leczenia). Autorzy powyższych prób klinicznych w ocenie pozostałych punktów końcowych (ew. długiego okresu obserwacji – *Torii 2010*) uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa nie stosują się do analizy zgodnej z protokołem ITT. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników badania *Torii 2010* w okresie od 16 tyg. do 78 tyg. ze względu na zmianę leczenia pacjentów w grupie PL na leczenie infliksymabem w 16 tyg.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Zdaniem autorów niniejszego raportu metodologia analizowanych badań jest prawidłowa. Wszystkie włączone badania cechuje wysoka wiarygodność oceniona w skali Jadad (od 4 do 5 punktów na maksymalnie 5 możliwych do zdobycia). Na 5 punktów wg Jadad ocenione zostało badanie *SPIRIT*, natomiast wszystkie pozostałe próby kliniczne (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) otrzymały 4 punkty, gdyż autorzy tych publikacji nie przedstawili dokładnego opisu użytej metody zaślepienia.

Podsumowując, pomimo występowania pewnych różnic w zakresie metodologii nie odnotowano znaczącej heterogeniczności utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

7.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wyłączenia w poszczególnych badaniach.

Tabela 146.
Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Kryteria	SPIRIT (II A)	EXPRESS (II A)	EXPRESS II (II A)	Torii 2010 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia; łuszczycza plackowata (zwykła), trwająca co najmniej 6 miesięcy; wcześniejsze leczenie psoralenem + UVA (terapia PUVA) lub innymi systemowymi lekami przeciwłuszczycowymi; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; podpisanie zgody na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci dorośli; łuszczycza zwykła (plackowata) umiarkowana do ciężkiej, trwająca co najmniej 6 miesięcy; wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; zakończenie terapii systemowej lub fototerapii w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania oraz zakończenie terapii miejscowej w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci dorośli; łuszczycza zwykła (plackowata) umiarkowana do ciężkiej; wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%. 	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej w przypadku łuszczycy plackowatej, (zwykłej) lub łuszczycowego zapalenia stawów; łuszczycza plackowata, (zwykła) umiarkowana do ciężkiej postaci, trwająca co najmniej 6 miesięcy; liczba punktów w skali PASI wynosząca ≥ 12; stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> inne typy łuszczycy; choroby przewlekłe bądź zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi w wywiadzie; ryzyko poważnej infekcji w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania; aktywna bądź utajona gruźlica, choroba limfoproliferacyjna; nowotwór złośliwy w przebiegu 5 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry bez nawrotów); kobiety w ciąży lub planujące ciążę w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko poważnej infekcji; choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica; wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innymi blokerami TNF-alfa. 	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko poważnej infekcji; choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica; wcześniejsze leczenie infliksymabem. 	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko poważnej infekcji lub poważne infekcje w wywiadzie; ryzyko choroby limfoproliferacyjnej lub choroby limfoproliferacyjna w wywiadzie; ryzyko aktywnej gruźlicy lub gruźlica w wywiadzie.

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 147.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Parametr	SPIRIT (II A)		EXPRESS (II A)		EXPRESS II (II A)		Torii 2010 (II A)	
	INF	PL	INF	PL	INF	PL	INF	PL
Liczba pacjentów, N	99	51	301	77	314	208	35	19
Liczba mężczyzn, n (%)	73 (73,7)	31 (60,8)	207 (69)	61 (79)	204 [^] (65)	144 [^] (69,2)	22 [^] (62,9)	14 [^] (73,7)
Liczba kobiet, n (%)	26 (26,3)	20 (39,2)	94 (31)	16 (21)	110 [^] (35)	64 [^] (30,8)	13 [^] (37,1) [^]	5 [^] (26,3) [^]
Średni wiek w latach (SD)	44 (34–53)*	45 (30–52)*	42,6 (11,7)	43,8 (12,6)	44,5 (13,0)	44,4 (12,5)	46,9 (13,0)	43,3 (12,3)
Średnia masa ciała w kg (SD)	bd	bd	85,9(20,1)	89,3 (18,7)	92,2 (23,2)	91,1 (22,6)	68,5 (13,4)	69,7 (8,9)
Średni czas trwania łuszczycy w latach (SD)	16 (10–25)*	16 (6–22)*	19,1 (11,0)	17,3 (11,1)	19,1 (11,7)	17,8 (10,8)	14,2 (8,9)	11,1 (6,5)
Średnia wartość BSA (zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi) w %, (SD)	25 (20–40)*	26 (19–51)*	34,1 (19)	33,5 (17,5)	28,7 (16,4)	28,4 (17,6)	45,6 (21,4)	50,2 (27,3)
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)	29 (29,3)	17 (33,3)	92 (31)	22 (29)	89 [^] (28,3)	54 [^] (26,0)	10 [^] (28,6)	7 [^] (36,8)
Średnia wartość wskaźnika jakości życia DLQI (SD)	12 (8–17)*	14 (9–18)*	12,7 (7,0)	11,8 (7,5)	13,1 (7,0)	13,4 (7,3)	12,7 (6,8)	10,5 (6,8)
Średnia liczba punktów w skali PASI (SD)	20 (14–28)*	18 (15–27)*	22,9 (9,3)	22,8 (8,7)	20,4 (7,5)	19,8 (7,7)	31,9 (12,8)	33,1 (15,6)
Wcześniejsze leczenie metotreksatem, n (%)	bd	bd	126 (42)	35 (46)	109 [^] (34,7)	70 [^] (33,7)	bd	bd
Wcześniejsze leczenie acyetryną, n (%)	bd	bd	80 (26,7)	30 (39,0)	49 [^] (15,6)	30 [^] (14,4)	bd	bd

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z Infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Parametr	SPIRIT (II A)		EXPRESS (II A)		EXPRESS II (II A)		Torii 2010 (II A)	
	INF	PL	INF	PL	INF	PL	INF	PL
Wcześniejsze leczenie cyklosporyną, n (%)	bd	bd	99 (33)	16 (21)	28 [^] (13,5)	35 [^] (11,1)	20 [^] (57,1)	13 [^] (68,4)
Wcześniejsze leczenie etretynatem, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	14 [^] (40,0)	7 [^] (36,8)
Wcześniejsze leczenie cyklosporyną+etretynatem, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9 [^] (25,7)	5 [^] (26,3)
Wcześniejsze leczenie fototerapią, n (%)	68 (68,7)	34 (66,7)	bd	bd	bd	bd	22 [^] (62,9)	14 [^] (73,7)
Wcześniejsze leczenie fototerapią PUVA, n (%)	bd	bd	128 (43)	35 (46)	86 [^] (27,4)	62 [^] (29,8)	12 [^] (34,3)	7 [^] (36,8)
Wcześniejsze leczenie fototerapią UVB, n (%)	bd	bd	196 (65)	55 (71)	173 [^] (55,1)	103 [^] (49,5)	14 [^] (40,0)	8 [^] (42,1)

*Wartość podana jako mediana (zakres);

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

W porównywanych grupach terapeutycznych eksperymentu *SPIRIT* nie odnotowano znaczących różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów. Obie włączone do badania grupy były do siebie zbliżone pod względem stopnia nasilenia objawów łuszczycy (mediana czasu trwania choroby wynosiła ponad 16 lat). Zauważyć można, iż większość włączonych do badania pacjentów to mężczyźni (ponad 70%) w wieku 44–45 lat. Obszar zajętej łuszczycą powierzchni ciała (BSA) w obu analizowanych grupach był do siebie zbliżony i wynosił 25%–26%. Wskazuje to na populację chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Wskaźnik nasilenia zmian łuszczycowych (PASI) nie różnił się pomiędzy grupą infliksymabu, a grupą placebo (mediana PASI znajdowała się w przedziale 18–20). Podsumowując, uwzględnione w badaniu grupy były dobrze zbilansowane pod względem liczebności oraz istotnych cech rokowniczych w przebiegu łuszczycy plackowatej.

Populacje wyjściowe badania *EXPRESS* są także do siebie zbliżone. W opracowaniu większy odsetek osób objętych terapią stanowią mężczyźni (69%–79%). Osoby biorące udział w badaniu były w podobnym wieku (średni wiek wynosił powyżej 43 r. ż), a średni czas trwania u nich łuszczycy był także zbliżony (około 11 lat). Ocena ciężkości przebiegu choroby wyrażona w oparciu o skalę PASI oraz BSA, a także określona w skali jakości życia (DLQI) była bardzo podobna. Liczebność pacjentów stosujących terapie wcześniejsze przy pomocy metotreksatu, acytretyny, cyklosporyny oraz fototerapii PUVA i UV została równomiernie rozłożona pomiędzy analizowanymi grupami.

W próbie klinicznej *EXPRESS II* nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy włączonymi do analizy grupami. Podobnie jak w wyżej opisanych badaniach, ponad 60% włączonych do uczestnictwa w eksperymencie osób to mężczyźni. Populację badaną stanowili pacjenci z łuszczycą plackowatą w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego. Średni czas trwania choroby przekraczał 10 lat. Prawie połowa chorych w każdej z włączonych grup była wcześniej leczona fototerapią UVB, ponad jedna trzecia fototerapią PUVA oraz metotreksatem, ponad jedna czwarta acytretyną, ponad 10% pacjentów w każdej z grup było leczonych cyklosporynami. Porównywane grupy terapeutyczne były do siebie zbliżone także pod kątem stopnia zaawansowania choroby określonej m.in. w skalach: BSA, PASI, a także DLQI, mówiącej o jakości życia uwzględnionych w badaniu pacjentów.

W badaniu *Torii 2010* mężczyźni w wieku średnio 43 – 47 lat stanowili większość populacji (62 – 74%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w parametrach wyjściowych pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi włączając ocenę ciężkości przebiegu choroby w skali PASI i BSA oraz jakość życia (DLQI). Pacjenci chorowali na łuszczycę średnio od ponad 11 lat. Ponad połowa pacjentów leczona była wcześniej cyklosporyną i fototerapią (w tym ponad 30% chorych stosowało PUVA, a ponad 40% - UVB). Ponadto ponad 1/3 pacjentów otrzymywała leczenie wcześniejsze etretynatem.

7.1.4. Charakterystyka interwencji

W czterech włączonych badaniach (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej infliksymab lub placebo.

W poniższym opracowaniu uwzględniono tylko ramiona terapeutyczne, w których dawka oraz sposób podawania infliksymabu były zgodne z aktualnymi wytycznymi. Zalecana jest dawka 5 mg/kg podawana w infuzji dożylną trwającej ponad 2 h w tygodniu 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni.

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 148.
Charakterystyka interwencji (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres leczenia i obserwacji*
SPIRIT (II A)	INF	5 mg/ kg raz w 0., 2. i 6. tyg.	dożylnie	10 tyg.
	PL			
EXPRESS (II A)	INF	5 mg/ kg raz w 0., 2. i 6. tyg.	dożylnie	10 i 24 tyg.
	PL			
EXPRESS II (II A)	INF	5 mg/ kg raz w 0., 2. i 6. tyg.	dożylnie	10 tyg. i 14 tyg.
	PL			
Torii 2010 (II A)	INF	5 mg/ kg raz w 0., 2. i 6. tyg.	dożylnie	10 tyg. i 14 tyg.
	PL			

*Okresy leczenia i obserwacji uwzględnione jedynie dla analizowanej w raporcie fazy *double-blind*, biorąc pod uwagę zbieżne okresy obserwacji dla porównania bezpośredniego ETA vs PL

W badaniu *SPIRIT* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 3 opcji terapeutycznych w proporcji 2:2:1 infliksymabu podawanego w dawce 3 mg/kg (nie jest przedmiotem analizy), infliksymabu w dawce 5 mg/kg oraz placebo. Infliksymab podawano w postaci dożylnych iniekcji w 0., 2. oraz 6. tyg. badania. Stosowanie substancji placebo przebiegało w identyczny sposób. Pacjentów obserwowano następnie przez kolejne 20 tyg., niemniej jednak do analizy włączono jedynie wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w porównaniu z grupą kontrolną w 10 tyg. obserwacji. Po 26 tygodniach leczenia 114 pacjentów (PGA \geq 3) poddano terapii dodatkowej podając im pojedynczą dożylną infuzję infliksymabu (odpowiednio 3 mg/kg lub 5 mg/kg w od grupy do której przynależeli).

W eksperymencie *EXPRESS* pacjenci zostali losowo przypisani w proporcji 4:1 do dwóch grup: przyjmującej infliksymab w dawce 5 mg/kg oraz do grupy otrzymującej placebo. Infliksymab podawano dożylnie w postaci infuzji na początku badania oraz w 2. i 6. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 46 tyg. obserwacji. Substancję placebo aplikowano dożylnie w postaci zastrzyków na początku eksperymentu oraz w 2., 6., 14. i 22 tyg. leczenia. Począwszy od 24 tyg. terapii wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg w 26 i 30 tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 46 tyg. badania (brak grupy kontrolnej – placebo). Całkowity okres obserwacji wyniósł 50 tyg. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dotyczące skuteczności etanerceptu w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) do 24 tyg. obserwacji.

W próbie klinicznej *EXPRESS II* chorzy zostali poddani procesowi randomizacji do 3 ramion terapeutycznych: 1) placebo, 2) infliksymab 3 mg/kg (nie jest przedmiotem niniejszej analizy) oraz 3) infliksymab 5 mg/kg. Dożylnie iniekcje przeprowadzono w 0., 2. oraz 6. tyg. badania. W 14 tygodniu eksperymentu pacjentów ponownie poddano procesowi randomizacji do 3 grup terapeutycznych: 1) 183 pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali placebo, zrandomizowano do grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg podawanego w tygodniu 16., 18., 22., a następnie co 8 tygodni (30., 38., 46. tyg. obserwacji); 2) 313 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali oceniany lek w dawce 3 mg/kg przypisano do grupy otrzymującej tą samą dawkę leku (po 148 osób na grupę) co 8 tygodni (14, 22, 30, 38, 46 tydzień) lub doraźnie (w momencie, kiedy zajdzie potrzeba jego zastosowania); 3) 314 chorych otrzymujących uprzednio infliksymab w dawce 5 mg/kg losowo przypisano do 2 grup otrzymujących tą samą dawkę leku, przyjmowaną co 8 tygodni lub doraźnie. Okres całkowitej obserwacji wynosił 50 tygodni. Przeprowadzona analiza statystyczna uwzględnia jedynie wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w porównaniu z grupą kontrolną (po 10 tyg. obserwacji).

W badaniu *Torii 2010* pacjentów poddano procesowi randomizacji w proporcji 2:1 do grupy przyjmującej infliksymab w dawce 5 mg/kg lub do grupy otrzymującej placebo. Obie interwencje terapeutyczne podawane były w postaci dożylnych iniekcji trwającej co najmniej 2 h w pierwszym dniu (tydz. 0) oraz w tygodniach: 2. i 6., a następnie co 8 tygodni do 62. tygodnia (do 14 tyg. – faza wstępna leczenia, do 62 tyg.- faza podtrzymująca leczenie nie uwzględniona w niniejszej analizie).

W 16. tyg. trwania eksperymentu wszystkich pacjentów leczonych placebo przypisano do grupy przyjmującej infliksymab (18., 22. tydz., a następnie co 8 tyg.).

Wykaz leków dozwolonych i zabronionych przed randomizacją oraz podczas trwania obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 149.
Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania włączonych eksperymentów (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Leki i terapie zabronione	Leki dozwolone
SPIRIT (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Inne leki na łuszczycę (fototerapia, leczenie miejscowe lub systemowe). 	<ul style="list-style-type: none"> Środki nawilżające oraz szampony zawierające dziegieć lub kwas salicylowy.
EXPRESS (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Inne terapie na łuszczycę (leczenie miejscowe lub systemowe, fototerapia); Leczenie towarzyszące za pomocą fototerapii lub leczenia systemowego, mające wpływ na przebieg łuszczycy do 50 tyg. obserwacji. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działający 2,5% hydrokortyzon lub jego ekwiwalent stosowany na twarzy oraz w okolicach pachwin lub stosowanie obydwu po 10 tyg. leczenia.
EXPRESS II (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia miejscowa, fototerapia bądź terapia systemowa na łuszczycę, leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy o niskiej sile działania stosowane na twarzy oraz w okolicach pachwin po 10 tyg. Badania, stabilne dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Badanie	Leki i terapie zabronione	Leki dozwolone
Torii 2010 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa, w tym leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, salazosulfapirydyna itp.), immunosupresanty (cyklosporyna, takrolimus), etretynat i kortykosteroidy (doustnie/iniekcje); • Leczenie zewnętrzne (kortykosteroidy, aktywne pochodne witaminy D₃), fototerapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Łagodne lub słabe kortykosteroidy do stosowania na głowie, twarzy i okolicach pachwin.

W badaniu *SPIRIT* fototerapia lub stosowanie leków systemowych musiało być zakończone na 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania i nie mogło być kontynuowane w czasie jego trwania. Nie dopuszczano jakiegokolwiek miejscowej terapii przeciwko łuszczycy w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w czasie jego trwania z wyjątkiem środków nawilżających i szamponów zawierających dziegieć lub kwas salicylowy.

W próbie klinicznej *EXPRESS* stosowanie leków systemowych oraz fototerapia musiały być zakończone na 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania. Nie dopuszczano jakiegokolwiek miejscowej terapii przeciwko łuszczycy w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było jedynie stosowanie 2,5% hydrokortyzonu lub jego ekwiwalentu stosowanego na twarzy lub w okolicach pachwin lub stosowanie obydwu po 10 tyg. leczenia.

Eksperyment *EXPRESS II* zakazywał terapii miejscowych, fototerapii bądź terapii systemowej na łuszczycę, a także przyjmowania leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Dozwolone natomiast było stosowanie miejscowo działających glikokortykosteroidów o niskiej sile działania stosowanych na twarz oraz w okolicy pachwin po 10 tygodniach trwania badania oraz przyjmowanie stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Autorzy badania *Torii 2010* zwracają uwagę na zakaz stosowania leczenia systemowego, zewnętrznego (z wyjątkiem łagodnych i słabych kortykosteroidów stosowanych na okolice głowy, twarzy i pachwin) i fototerapii podczas trwania leczenia oraz do końca przebiegu badania. Podkreśla się też, iż pacjenci nie mogli otrzymywać konwencjonalnej terapii systemowej ani fototerapii w ciągu 4 tyg. przed przyjęciem do badania oraz leczenia zewnętrznego w okresie 2 tyg. przed przyjęciem do próby.

7.1.5. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 4 wieloośrodkowe, prospektywne badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*).

Na podstawie powyższych badań do analizy skuteczności włączono ogółem 749 osób po stronie interwencji - infliksymabu (INF) oraz 355 osób po stronie placebo (PL). Analizując oceny wyjściowe, można stwierdzić, iż populacje pacjentów włączonych do analizy są do siebie podobne. Włączono populacje pacjentów dorosłych leczonych na łuszczycę zwykłą, plackowatą trwającą co najmniej 6 miesięcy (stadium choroby od umiarkowanego do ciężkiego) ze stopniem zajęcia powierzchni ciała wynoszącym co najmniej 10% oraz liczbą punktów w skali PASI wynoszącą co najmniej 12. Dodatkowym kryterium włączenia było wskazanie do stosowania fototerapii lub terapii systemowej

(*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) oraz w przypadku próby *SPIRIT* terapii PUVA. Podsumowując, proces włączenia pacjentów do poszczególnych badań przebiegał według bardzo zbliżonych kryteriów.

Zaobserwowano natomiast niewielkie różnice w kryteriach wyłączenia pacjentów z poszczególnych eksperymentów. Najbardziej rygorystyczne kryteria wykluczenia przedstawiono w eksperymencie *SPIRIT*. Z powyższego badania wyłączone zostały osoby cierpiące na inne typy łuszczycy, choroby przewlekłe bądź obecność u nich zakażeń oportunistycznych w wywiadzie. Dodatkowo wyłączono pacjentów, u których w przeciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania wykryto nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry bez nawrotów) oraz kobiety w ciąży lub planujące ciążę w przeciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem eksperymentu. Pozostałe kryteria wykluczenia omawianych prób klinicznych (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010*) były jednolite i stanowiły o wykluczeniu pacjentów z ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania (*SPIRIT*) oraz obecności aktywnej bądź utajonej gruźlicy, a także chorób limfoproliferacyjnych.

Pod względem stosowania leków dodatkowych można zauważyć, iż najczęściej dozwolone było używanie miejscowo działających leków z grupy glikokortykosteroidów (*EXPRESS II*, *EXPRESS*) oraz łagodnych kortykosteroidów stosowanych na okolice głowy, twarzy i pachwin (*Torii 2010*). Dodatkowo, autorzy eksperymentu *EXPRESS II* wśród leków dozwolonych umieścili także niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane w stabilnych dawkach. Natomiast w próbie klinicznej *SPIRIT* jedynymi dozwolonymi lekami były środki nawilżające oraz szampony zawierające dziegieć lub kwas salicylowy. We wszystkich omawianych eksperymentach (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010*) zabroniono leczenia fototerapią, leczenia systemowego, leczenia miejscowego oraz przyjmowania innych leków stosowanych na łuszczycę. Wśród leków zabronionych znalazły się także przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Analizowane publikacje różniły się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Różnice te nie zakłócały jednak interpretacji wyników otrzymanych na drodze metaanalizy. Osoby biorące udział w badaniach były w podobnym wieku (około 44 lat) oraz z podobnym czasem trwania choroby (średnio 11 - 19 lat). Pacjenci z badania *Torii 2010* oraz *EXPRESS* uzyskali wyższą średnią punktów w skali PASI (około 32 - 33 punkty oraz 23 punkty, odpowiednio) w porównaniu do chorych uczestniczących w pozostałych badaniach (średnia ok. 20 punktów). Można również zauważyć niewielkie różnice pomiędzy badaniami w średniej procentowej wartości zajęcia ciała zmianami łuszczycowymi (BSA). Pacjentów z największym BSA odnaleziono w próbie *Torii 2010* (od 46 do 50%), średnim w eksperymencie *EXPRESS* (około 33%), a najmniejszym w eksperymencie *SPIRIT* (mediana wartości BSA wynosi 25% dla grupy INF oraz 26% dla grupy PL). We wszystkich omawianych eksperymentach zaobserwowano bardzo podobne wartości liczby punktów w skali DLQI oceniającej jakość życia pacjentów. Świadczy to, o podobnym stanie fizycznym, emocjonalnym oraz psychicznym uwzględnionych w badaniach pacjentów i jest niezwykle istotne przy późniejszej metaanalizie.

Odnotowano nieznaczne różnice w zastosowanych okresach obserwacji badań włączonych do analizy. We wszystkich uwzględnionych w raporcie badaniach (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010*) czas zastosowanej obserwacji w przypadku analizy skuteczności wynosił 10 tygodni oraz dodatkowo w przypadku próby klinicznej *EXPRESS* 24 tygodnie. W przypadku analizy

bezpieczeństwa wyniki uwzględnione w raporcie zostały przedstawione dla 14- oraz 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Omawiane próby (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010*) zastosowały w swoich eksperymentach dawkę leku zgodną z aktualnymi wytycznymi.

Autorzy niniejszego raportu mają na uwadze, iż przedstawione powyżej ograniczenia i rozbieżności pomiędzy włączonymi badaniami mogą zwiększyć heterogeniczność kliniczną zaprezentowanych wyników. Pomimo tych różnic zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy omawianych eksperymentów.

7.1.6. Skuteczność kliniczna

Opis punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 150.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)

Punkt końcowy	<i>SPIRIT (II A)</i>	<i>EXPRESS (II A)</i>	<i>EXPRESS II (II A)</i>	<i>Torii 2010 (II A)</i>
Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 50\%$, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 10 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 50\%$, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 10 i 24 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 75\%$, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 10 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 50\%$, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 10 tyg. OR (95% CI).
Procentowa poprawa w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych z podanym odchyleniem standardowym; Ocena w 10 i 24 tyg.; WMD (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
Odpowiedź w skali PGA	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „minimal” bądź „cleared” w skali PGA; Ocena w 10 tyg.; OR (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „minimal” bądź „cleared” w skali PGA; Ocena w 10 i 24 tyg.; OR (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „clear” bądź „excellent” w skali PGA; Ocena w 10 tyg.; OR (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „cleared” lub „minimal” w skali PGA; Ocena w 10 tyg.; OR (95% CI)

Punkt końcowy	SPiRiT (II A)	EXPRESS (II A)	EXPRESS II (II A)	Torii 2010 (II A)
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa poprawa wartości wskaźnika DLQI w stosunku do jego wartości wyjściowych; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 10 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI; Ocena w 10 tyg.; WMD (95% CI); OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 10 i 24 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI; Ocena w 10, 24 tyg.; WMD (95% CI); OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Mediana zmian liczby pkt. w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 10 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI; Ocena w 10 tyg.; WMD (95% CI); OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt względem wartości wyjściowych w skali DLQI; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 10 tyg. Obniżenie o co najmniej 5 pkt (klinicznie znacząca poprawa) oraz do „0” w skali DLQI; Ocena w 10 tyg.; WMD (95% CI); OR (95% CI).
Jakość życia w skali SF-36	-	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt w stosunku do wartości wyjściowych w skali SF-36; Ocena w 10 tyg.; WMD (95% CI). 	• Brak danych.	• Brak danych.

7.1.6.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50

W trzech włączonych do analizy badaniach (SPiRiT, EXPRESS oraz Torii 2010) ocenianym punktem końcowym była poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI (Psoriasis Area and Severity Index) po 10 tygodniach trwania obserwacji względem wartości wyjściowych. Ponadto w badaniu EXPRESS dokonano oceny tego wskaźnika po 24 tyg. leczenia.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów w poszczególnych ramionach terapeutycznych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry według PASI.

Tabela 151.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 i 24 tyg.; INF vs PL (SPiRiT, EXPRESS, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
SPiRiT (II A)	INF	10 tyg.	99	96 (97,0)
	PL		51	11 (21,6)
EXPRESS (II A)	INF	10 tyg.	301	274 (91,0)
	PL		77	6 (8,0)
	INF	24 tyg.	276	248 (90,0)
	PL		77	5* (6,0)
Torii 2010 (II A)	INF	10 tyg.	35	29* (83,3)**
	PL		19	2* (10,7)**

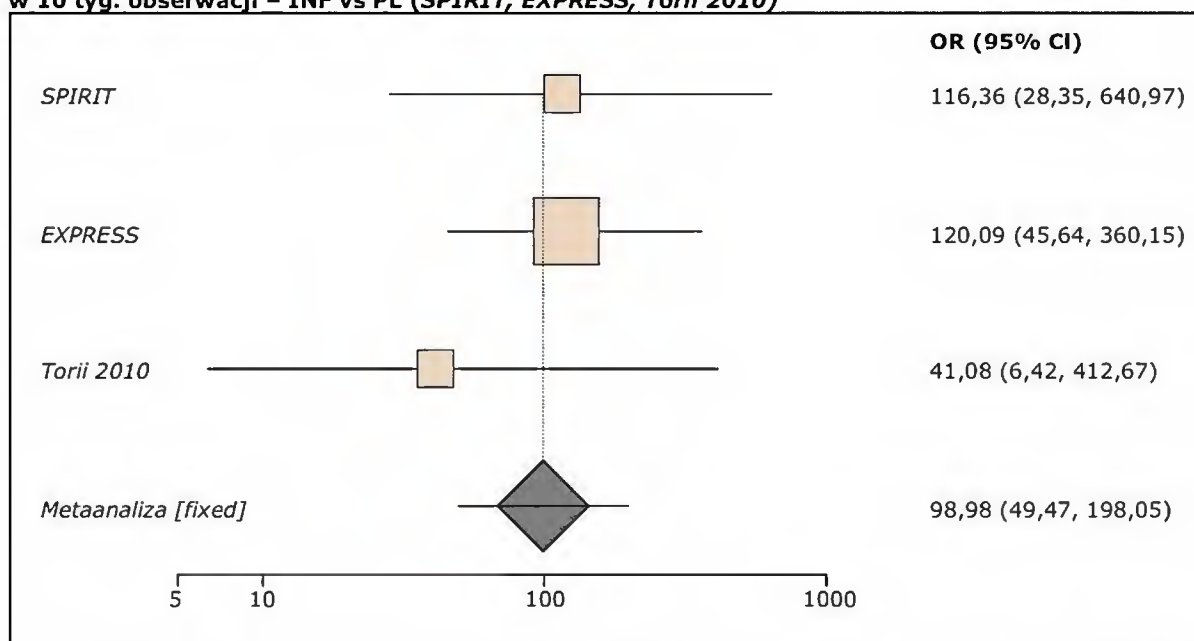
*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** Wyniki odczytane z wykresów przy użyciu programu Digitizer Pro®

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania poprawy stanu skóry o co najmniej 50% wg skali PASI była zdecydowanie większa w grupie leczonej infliksymabem (83,3% – 97%), niezależnie od zastosowanego okresu obserwacji, w porównaniu z placebo (6% – 21,6%). Potwierdzają to statystycznie znamienne wyniki w badaniu *SPIRIT* i *Torii 2010* ($p < 0,001$) oraz *EXPRESS* ($p < 0,0001$).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych infliksymabem oraz placebo, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI. Do metaanalizy włączono wyniki dla 10 tyg. obserwacji.

Wykres 43.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *Torii 2010*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia 50% poprawy stanu skóry w skali PASI wynosi 98,98 (95% CI: 49,47; 198,05). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg jest prawie 100 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 1,283603 (df = 2) $p = 0,5263$, Cochran Q = 1,243074 (df = 2) $p = 0,5371$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W badaniu *EXPRESS* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną dla 5 mg/kg infliksymabu uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji.

Obliczony iloraz szans omawianego punktu końcowego zawiera poniższa tabela.

Tabela 152.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w skali PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (EXPRESS)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
EXPRESS (II A)	INF	127,54 (45,66; 426,73)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane z badania *EXPRESS* obliczony iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w skali PASI po 24 tyg. obserwacji wynosi 127,54 (95% CI: 45,66; 426,73). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie chorych leczonych infliksymabem jest ponad 127 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść aktywnej interwencji.

7.1.6.2. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 75

We wszystkich włączonych do analizy próbach klinicznych (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) ocenianym punktem końcowym było uzyskanie poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg kryteriów wskaźnika PASI.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy po 10 oraz po 24 tygodniach leczenia zawiera poniższa tabela.

Tabela 153.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 i 24 tyg.; INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
SPIRIT (II A)	INF	10 tyg.	99	87 (87,9)
	PL		51	3 (5,9)
EXPRESS (II A)	INF	10 tyg.	301	242 (80,0)
	PL		77	2 (3,0)
	INF	24 tyg.	276	227 (82,0)
	PL		77	3 (4,0)
EXPRESS II (II A)	INF	10 tyg.	314	237* (75,5)
	PL		208	4* (1,9)
Torii 2010 (II A)	INF	10 tyg.	35	24 (68,6)
	PL		19	0 (0,0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

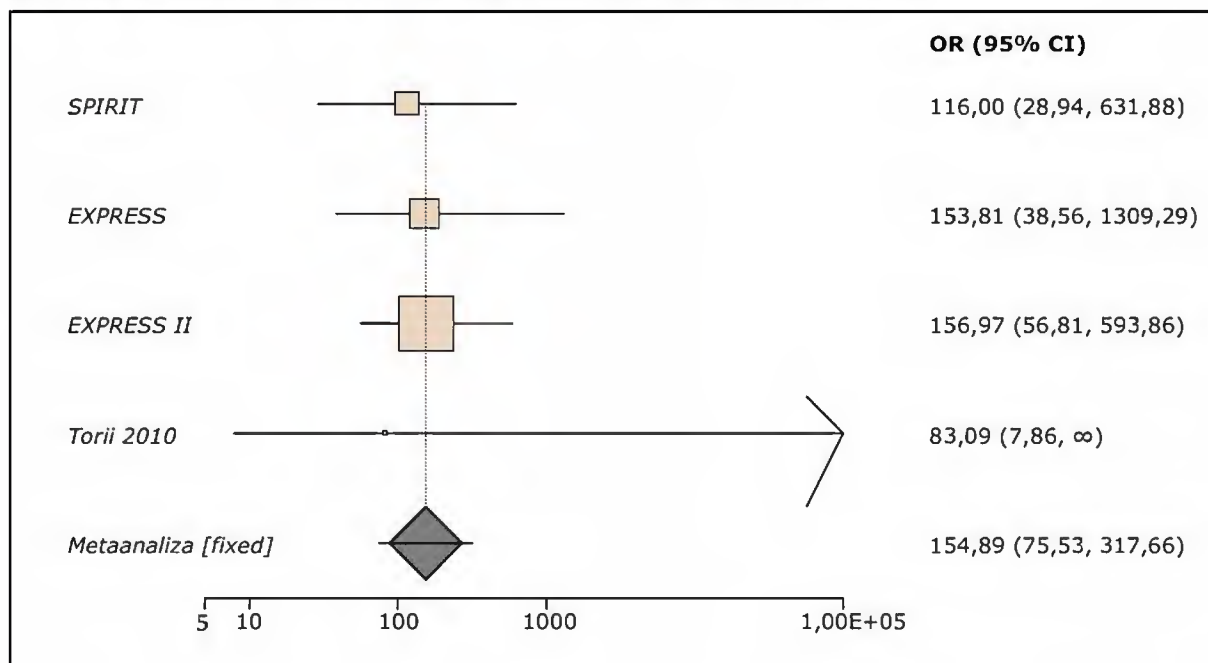
We wszystkich badaniach włączonych do porównania znacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry zgodnie z kryteriami *Psoriasis Area and Severity Index*, odnotowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (68,6% – 87,9%) w porównaniu

do grupy przyjmującej placebo (0% – 5,9%). Potwierdzają to statystycznie istotne wyniki w badaniach *SPIRIT*, *EXPRESS II*, *Torii 2010* ($p < 0,001$), a także niezależnie od okresu obserwacji w próbie *EXPRESS* ($p < 0,0001$).

Wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych infliksymabem oraz placebo, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI w okresie obserwacji wynoszącym 10 tyg.

Wykres 44.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry wg PASI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)



Zgodnie z przedstawionymi na wykresie wynikami metaanalizy iloraz szans wystąpienia $\geq 75\%$ poprawy skóry w skali PASI wynosi 154,89 (95 % CI: 75,53, 317,66). W związku z tym, szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg jest ponad 154 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,45515 ($df = 3$), $p = 0,9286$, Cochran Q = 0,364991 ($df = 3$), $p = 0,9474$. Przeprowadzone testy nie wykazały zatem istotnej heterogeniczności prezentowanych wyników.

W opracowaniu *EXPRESS* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji.

Wyniki dotyczące obliczonego ilorazu szans omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 154.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (EXPRESS)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
EXPRESS (II A)	INF	114,27 (34,72; 579,25)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony z badania *EXPRESS* iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 75% wg skali PASI po 24 tyg. leczenia wynosi 114,27 (95% CI: 34,72; 579,25). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego po 24 tyg. leczenia w grupie leczonej infliksymabem jest ponad 114 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść infliksymabu.

7.1.6.3. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 90

We wszystkich włączonych badaniach *SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010* oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetki osób w poszczególnych ramionach terapeutycznych, u których wystąpiła poprawa skóry o co najmniej 90% po 10 oraz 24 tygodniach leczenia.

Tabela 155.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 90% poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 i 24 tygodni, INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
SPIRIT (II A)	INF	10 tyg.	99	57 (57,6)
	PL		51	1 (2,0)
EXPRESS (II A)	INF	10 tyg.	301	172 (57)
	PL		77	1 (1)
	INF	24 tyg.	276	161 (58)
	PL		77	1 (1)
EXPRESS II (II A)	INF	10 tyg.	314	142* (45,2)
	PL		208	1* (0,5)
Torii 2010 (II A)	INF	10 tyg.	35	19* (54,3)
	PL		19	0 (0,0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

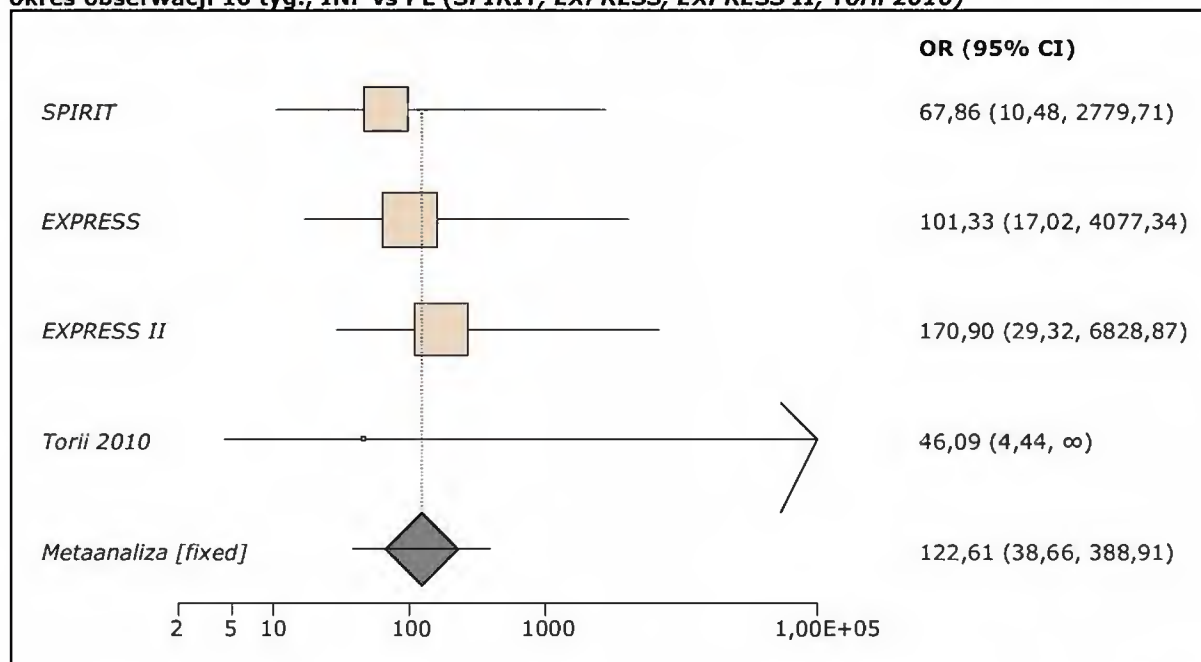
Analizując dane umieszczone powyżej można wnioskować, iż odsetek pacjentów u których wystąpiła ≥ 90% poprawa skóry zgodnie z kryteriami PASI był wyraźnie większy (45,2% – 58%) w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy leczonej placebo (0% – 2%). Potwierdzają to statystycznie istotne wyniki uzyskane w poszczególnych

badaniach: *SPIRIT*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010* ($p < 0,001$), a także *EXPRESS* w 10 oraz 24 tygodniu obserwacji ($p < 0,0001$).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI. Do metaanalizy włączono wyniki dla 10 tyg. obserwacji z czterech analizowanych prób klinicznych.

Wykres 45.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 tyg.; INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia $\geq 90\%$ poprawy stanu skóry w skali PASI wynosi 122,61 (95% CI: 38,66; 388,91). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg jest ponad 122 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,66817 (df = 3) $p = 0,8807$, Cochran Q = 0,916054 (df = 3) $p = 0,8216$. W związku z tym, przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

Na podstawie wyników badania *EXPRESS* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji.

Szczegółowe wyniki dotyczące obliczonego ilorazu szans zawiera tabela.

Tabela 156.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (*EXPRESS*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	106,4 (17,8; 4282,8)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników z badania *EXPRESS* iloraz szans uzyskania poprawy klinicznej o co najmniej 90% według skali PASI po 24 tyg. leczenia wynosi 106,4 (95% CI: 17,8; 4282,8). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego po 24 tyg. leczenia w grupie infliksymabu jest ponad 106 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść infliksymabu.

7.1.6.4. Procentowa poprawa w skali PASI (% PASI improvement)

Jedynie autorzy eksperymentu *EXPRESS* ocenili procentową poprawę w skali PASI, określoną jaką średnią procentową zmianę liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych. Oceny tego punktu końcowego dokonano w 10 oraz w 24 tyg. badania.

Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 157.
Średnia procentowa poprawa w skali PASI po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 10 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*)

Badanie	I	N	Okres obserwacji	Średnia zmiana (poprawa) liczby punktów w skali PASI w % (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)	Istotność statystyczna, p
EXPRESS (II A)	INF	292	10 tyg.	85,5 (21,4)	79,4 (73,5; 85,3)	p < 0,0001
	PL	77		6,1 (29,9)		
	INF	276	24 tyg.	83,9 (25,2)	79,5 (72,2; 86,8)	p < 0,0001
	PL	77		4,4 (40,1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
p.p. – punkty procentowe; I - interwencja

W próbie klinicznej *EXPRESS* w 10 oraz 24 tyg. obserwacji średnia zmiana liczby punktów procentowych (p.p.) w skali PASI (% poprawa PASI) była większa w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do osób z grupy placebo, bez względu na okres zastosowanej obserwacji.

Obliczona na podstawie danych z badania *EXPRESS* różnica średnich zmian (% poprawy) w skali PASI dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 79,4 p.p. (95% CI: 73,5; 85,3) dla 10 tyg. obserwacji oraz 79,5 p.p. (95% CI: 72,2; 86,8) dla 24 tyg. obserwacji. Oba wyniki uzyskały znamienność statystyczną na korzyść aktywnej interwencji.

7.1.6.5. Odpowiedź w skali PGA (Physician's Global Assessment)

Poziom nasilenia choroby, oceniony przez lekarzy na podstawie 6-stopniowej w skali PGA (*Physician's Global Assessment*), został uwzględniony we wszystkich włączonych eksperymentach: *SPIRIT* i *EXPRESS* (0 – 5 pkt), *EXPRESS II* (1 – 6 pkt) oraz *Torii 2010* (0 – 5 pkt). Większa liczba punktów skorelowana jest z większym nasileniem łuszczycy.

W próbach *SPIRIT* i *EXPRESS* autorzy przedstawiają liczbę pacjentów, którzy uzyskali wynik „clear” (0 pkt - brak zmian) bądź „almost clear/minimal” (1 pkt - zmiany w niewielkim stopniu)

w statycznej PGA w okresie obserwacji równym 10 i 24 tyg.. Z uwagi na fakt, iż w bezpośrednim porównaniu etanerceptu z placebo oceniano ten punkt końcowy jedynie w 12 tygodniu, autorzy niniejszego raportu nie przedstawili danych dla dłuższego okresu obserwacji.

Jako punkt końcowy w badaniu *EXPRESS II* na podstawie całkowitego stopnia zmian dotyczących stwardnienia, wysypki i złuszczenia oceniano odsetki pacjentów, którzy uzyskali ocenę „clear” (1 pkt - 100% obszaru bez zmian) bądź „excellent” (2 pkt - 75 - 99% obszaru bez zmian) w 10 tyg. leczenia względem danych wyjściowych.

Autorzy *Torii 2010* definiują skalę PGA jako średnią liczbę punktów otrzymanych z trzech komponent (stwardnienia, wysypki, złuszczenia), gdzie zmiany skórne były określone jako: „cleared” (< 0,5 pkt.), „minimal” (≥ 0,5 do < 1,5 pkt.), „mild” (≥ 1,5 do < 2,5 pkt.), „moderate” (≥ 2,5 do < 3,5 pkt.), „marked” (≥ 3,5. do < 4,5 pkt.) oraz „severe” (≥ 4,5 pkt.). Z powodu braku danych odnośnie tego punktu końcowego w grupie placebo w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie częstość wystąpienia oceny „cleared or minimal” (a więc od 0 do < 1,5 pkt.) względem wyjściowego PGA wśród pacjentów uczestniczących w badaniu w 10 tygodniu obserwacji.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiednie oceny w skali PGA w 10 tyg. obserwacji.

Tabela 158.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „clear” lub „excellent”, „cleared or minimal” albo „almost clear/minimal” w skali PGA – okres obserwacji 10 tyg. INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Ocena w skali PGA	N	n (%)
<i>SPIRIT*</i> (II A)	INF	„cleared or almost clear/minimal”	99	89 (89,9)
	PL		51	5 (9,8)
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	„cleared or minimal”	292	242 (83)
	PL		77	3 (4)
<i>EXPRESS II</i> (II A)	INF	“clear” or “excellent”	314	239** (76,0)
	PL		208	2** (1,0)
<i>Torii 2010</i> (II A)	INF	„cleared or minimal”	35	26** (73,5)
	PL		19	2** (12,5)

*Dotyczy statycznej PGA (*static PGA*);

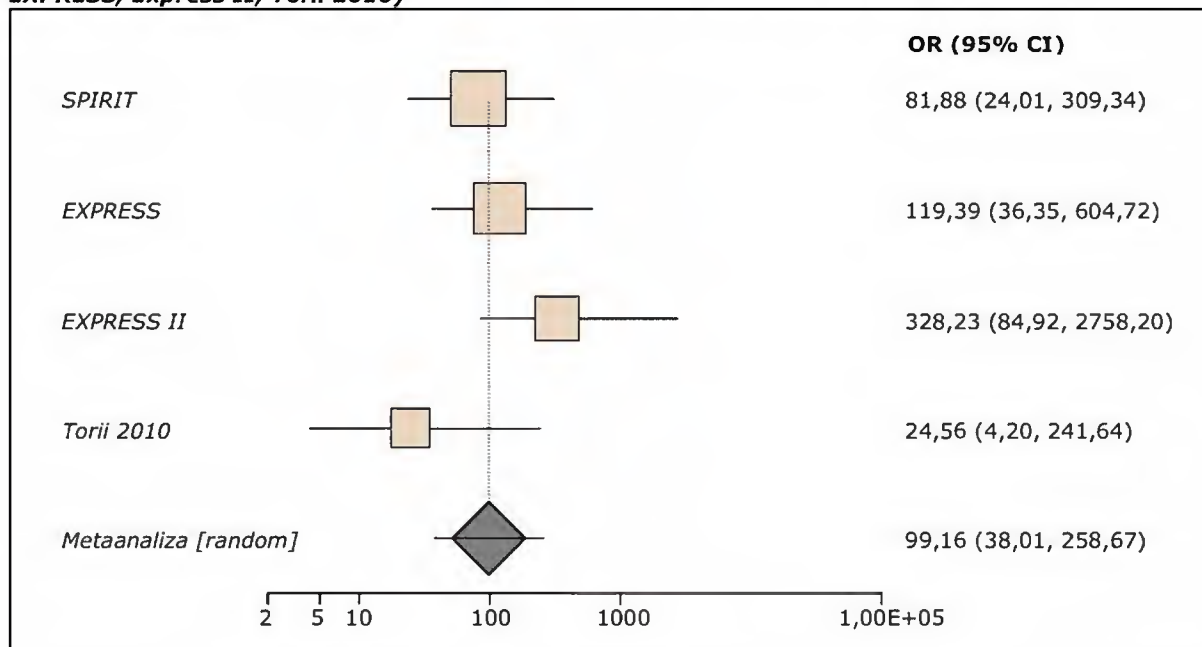
**Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w tabeli można wnioskować, iż odsetek pacjentów, którzy uzyskali po 10 tyg. obserwacji wynik „clear” bądź „almost clear/minimal” lub „excellent” w skali PGA jest większy w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (ponad 70% do prawie 90% dla 10 oraz 24 tyg. obserwacji) w porównaniu do tego odsetka w grupie osób przyjmujących placebo (1% - 12,5%). Różnice pomiędzy grupą pacjentów poddanych terapii infliksymabem a placebo są znamienne statystycznie: *SPIRIT*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* - $p < 0,001$, *EXPRESS* - $p < 0,0001$.

Poniżej zaprezentowano metaanalizę łącznej liczby pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg w porównaniu z placebo, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku „clear” lub „excellent” lub „almost clear/minimal” w skali PGA. Ocenę wykonano dla 10 tygodni obserwacji.

Wykres 46.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie wyniku „clear” lub „excellent” lub „almost clear/minimal” w skali PGA po 10 tyg. leczenia – INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, Express II, Torii 2010)



Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku „clear” lub „excellent” lub „almost clear/minimal” w 10 tyg. leczenia wynosi 99,16 (95% CI: 38,01; 258,67). W związku z tym, szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem jest ponad 99 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 7,183926 (df = 3) $p = 0,0663$, Cochran Q = 6,261067 (df = 3) $p = 0,0996$. Stwierdzono zatem heterogeniczność otrzymanych wyników, która może wynikać z różnic w wielkościach analizowanych prób (z których najmniejsza zawiera 35 i 19 pts. w grupach INF i PL, natomiast największa – 314 i 208 pts. odpowiednio w tych grupach). Należy mieć również na względzie różnice występujące między badaniem EXPRESS II, a pozostałymi próbami klinicznymi (jak również bezpośrednim porównaniem etanerceptu z placebo) w definicji analizowanego punktu końcowego.

7.1.6.6. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI

W próbach klinicznych SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II oraz Torii 2010 jakość życia pacjentów została oceniona przy użyciu wskaźnika DLQI (Dermatology Life Quality Index). Jedynie w próbie klinicznej SPIRIT wyniki zostały przedstawione jako średnia poprawa w skali DLQI wyrażona w procentach (zgodność z bezpośrednią analizą porównującą etanercept z placebo). W pozostałych badaniach wyniki oceny jakości życia zaprezentowano w postaci średnich zmian liczby punktów (EXPRESS i Torii 2010) oraz mediany zmian (EXPRESS II) w skali DLQI w stosunku do wartości

wyjściowych. Ze względu na rozbieżność sposobu prezentowania wyników z bezpośrednią analizą porównującą etanercept z placebo dalsza analiza statystyczna dla tak przedstawionych wyników trzech powyższych prób klinicznych nie została przeprowadzona.

Szczegółowe wyniki badania *SPIRIT* po 10 tygodniach obserwacji zaprezentowano poniżej.

Tabela 159.

Średnia poprawa DLQI wyrażona w procentach po 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (*SPIRIT*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (poprawa) w skali DLQI w % (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)	Istotność statystyczna, p
<i>SPIRIT (II A)</i>	INF	99	79,4 (30,9)	63,5 (51,9; 75,1)*	p < 0,001
	PL	51	15,9 (40,1)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych powyżej można wnioskować, iż po 10 tyg. obserwacji procentowa poprawa wartości DLQI dla pacjentów przyjmujących infliksymab była znacząco wyższa (prawie 80%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (prawie 16%). Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie (p < 0,001). W próbie klinicznej *SPIRIT* obliczona różnica średnich zmian procentowych w punktacji DLQI wynosi 63,5 p.p. (95% CI: 51,9; 75,1). Wyniki są znamienne statystycznie na korzyść infliksymabu.

Można tu jedynie nadmienić, iż zarówno w badaniu *EXPRESS* w 10 oraz w 24 tyg. leczenia, jak i w próbie *Torii 2010* w 10 tyg. leczenia, spadek wartości DLQI dla pacjentów przyjmujących infliksymab był również znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną, a wyniki wykazywały znamienność statystyczną (wyniki przedstawione jako średnie zmiany liczby punktów: -9,9 vs -0,4 odpowiednio w grupach INF vs PL).

Dodatkowo we wszystkich analizowanych badaniach jako punkt końcowy oceniano liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w 10 tygodniu obserwacji.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane z badań *SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010* odnośnie liczby i odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 160.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (*SPIRIT*, *EXPRESS*, *Express II*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>SPIRIT (II A)</i>	INF	99	40* (40,0)
	PL	51	1* (2,0)
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	301	142* (47,1)
	PL	77	1* (1,3)
<i>EXPRESS II (II A)</i>	INF	314	122* (39,0)
	PL	208	2* (1,0)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Torii 2010 (II A)	INF	35	8 (24,2)
	PL	19	1 (6,3)

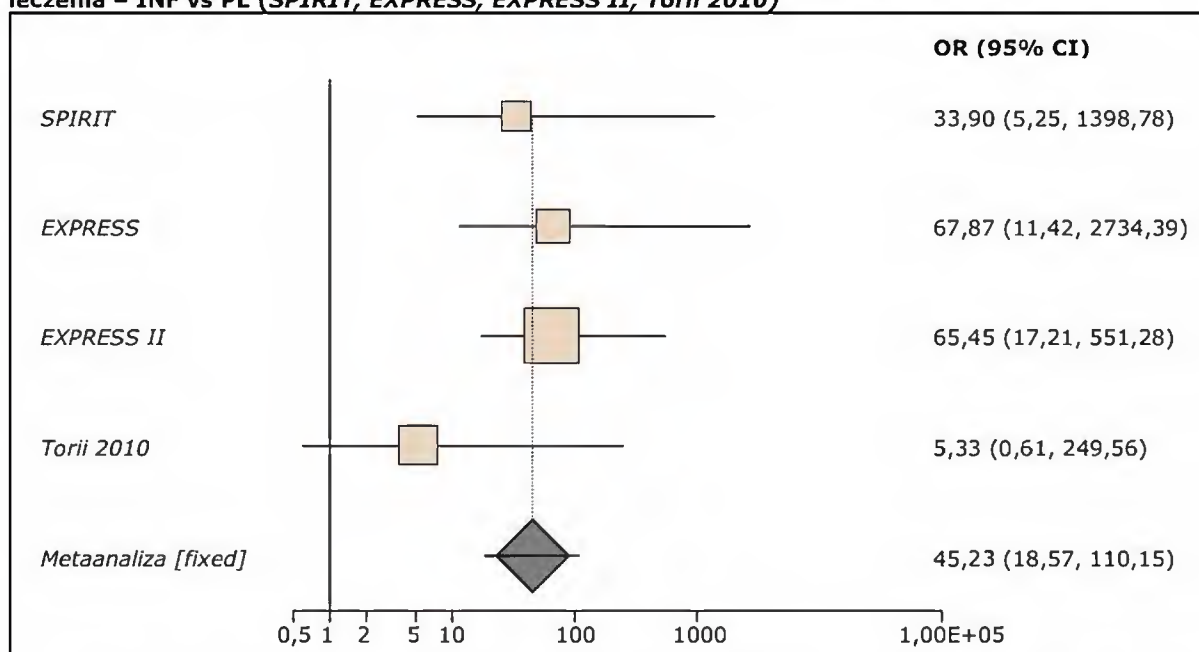
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż u większego odsetka pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg (24,2% - 47,1%) uzyskano w 10 tyg. leczenia obniżenie liczby punktów na skali DLQI do „0” w porównaniu do pacjentów w grupie placebo (1% - 6,3%). Wszystkie wyniki są istotne statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,001$).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy danych pochodzących z czterech analizowanych badań i dotyczących uzyskania w 10 tygodniu zero punktów na skali DLQI przez pacjentów w grupach terapeutycznych otrzymujących infliksymab i placebo.

Wykres 47.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których uzyskano wynik „0” w skali DLQI po 10 tyg. leczenia – INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans uzyskania wyniku „0” na skali DLQI w 10 tyg. leczenia wynosi 45,23 (95% CI: 18,57; 110,15). W związku z tym, szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem jest ponad 45 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 5,876773 (df = 3) $p = 0,1178$, Cochran Q = 4,255509 (df = 3) $p = 0,2352$. Nie stwierdzono zatem istotnej heterogeniczności wyników.

Również w 24 tyg. leczenia częstość uzyskania „0” w skali DLQI jest zdecydowanie większa w grupie przyjmującej infliksymab (46,0%) w porównaniu do grupy placebo (1,3%) (brak wyników w bezpośredniej analizie porównawczej etanerceptu z placebo dla dłuższego okresu obserwacji).

Jako dodatkowy punkt końcowy dotyczący jakości życia mierzonej w skali DLQI autorzy badania *Torii 2010* analizowali liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali znaczącą klinicznie poprawę w skali DLQI, definiowaną jako spadek punktów o co najmniej 5 na skali DLQI.

Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego dla 10 tyg. leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 161.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali znaczącą klinicznie poprawę w skali DLQI (obniżenie punktów o co najmniej 5 na skali DLQI) w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (*Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Torii 2010 (II A)</i>	INF	30	25 (83,3)	11,3 (2,0; 68,2)
	PL	13	4 (30,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *Torii 2010* iloraz szans uzyskania klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI przez chorych w 10 tyg. leczenia wynosi 11,3 (95% CI: 2,0; 68,2). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej infliksymabem jest ponad 11 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik wykazuje znamienność statystyczną.

7.1.6.7. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36

Jedynie autorzy dwóch eksperymentów: *EXPRESS* i *EXPRESS II* ocenili jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza SF-36 (36 – *Item Short Form Health Survey*). W analizowanych próbach wskaźnik SF-36 przypisano każdemu pacjentowi na początku badania oraz w 10 tyg. leczenia oraz dodatkowo w 24 i 50 tyg. (*EXPRESS*) oraz 30 i 50 tyg. leczenia (*EXPRESS II*). Ze względu na zmianę sposobu dawkowania infliksymabu w 14 tyg. eksperymentu *EXPRESS II* oraz zmianę leczenia w grupie placebo na infliksymab w 24 tyg. leczenia w badaniu *EXPRESS*, wyników dla 30 i 50 tyg. nie uwzględniono w niniejszym raporcie.

W obu opracowaniach zaobserwowano znamienne różnice między grupą pacjentów leczonych infliksymabem a grupą pacjentów, którym podawano placebo odnośnie średniej liczby punktów uzyskanych w skali PCS – *physical component summary* oraz w skali MCS – *mental component summary* (składowe skali SF-36) pomiędzy sytuacją wyjściową a 10 tyg. leczenia (średnie zmiany liczby punktów).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych dla dwóch analizowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 162.

Średnie zmiany liczby punktów w skalach PCS i MCS (składowe skali SF-36) względem wartości wyjściowych wraz z różnicami średnich zmian liczby punktów w obydwu skalach – okres obserwacji 10 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N*	Średnie zmiany liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych \bar{x} (SD) ^	Średnie zmiany liczby punktów w skali MCS względem wartości wyjściowych (SD) ^
EXPRESS (II A)	INF	10 tyg.	301	5,0 (8,3)	6,3 (11,0)
	PL		77	-0,4 (7,7)	-0,8 (9,7)
	INF	24 tyg.	301	4,9 (9,5)	5,3 (10,3)
	PL		77	-1,4 (9,2)	-0,5 (10,1)
EXPRESS II (II A)	INF	10 tyg.	314	3,8 (8,9)	5,3 (10,9)
	PL		208	-0,1 (7,7)	-0,2 (9,8)

SD – odchylenie standardowe; PCS – *physical component summary*; MCS – *mental component summary*;

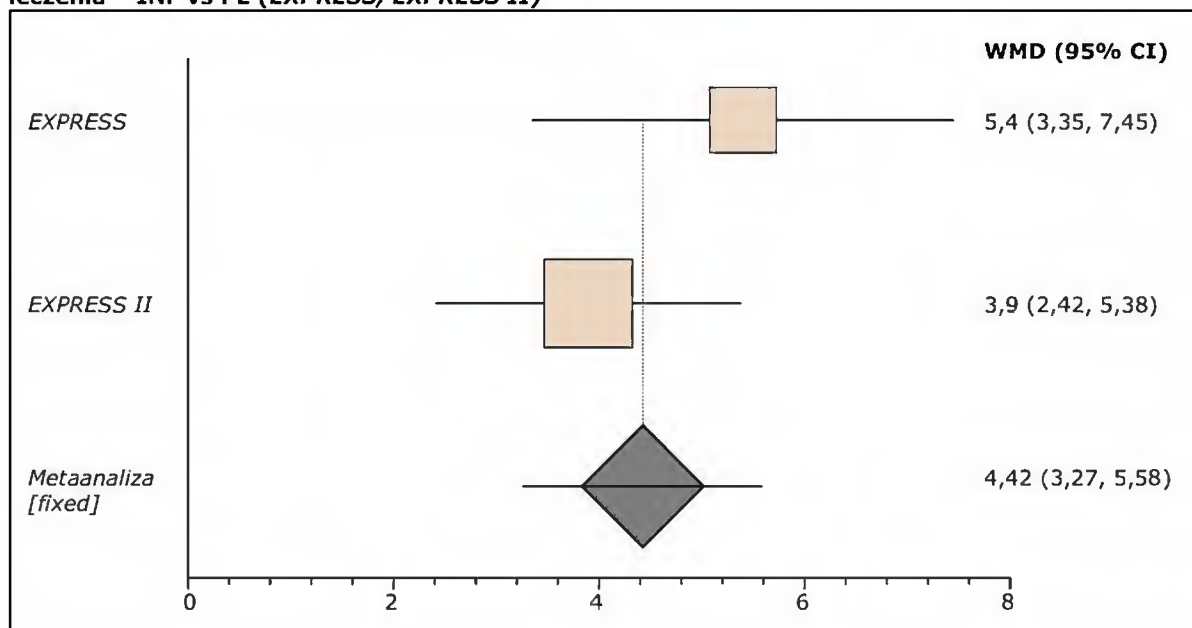
*Brak informacji bezpośrednio przy prezentacji wyników; autorzy przyjęli odejście konserwatywne i wyniki przedstawiono dla populacji ITT;

^ Poziom istotności statystycznej wynosił $p < 0,001$

W 10 tyg. badania średnia zmiana liczby punktów w skali PCS w grupie pacjentów leczonych infliksymabem vs placebo wyniosła od 3,8 do 5,0 vs od -0,1 do -0,4, natomiast w 24 tyg. 4,9 vs -1,4. W 10 tyg. badania średnia zmiana liczby punktów w skali MCS w grupie infliksymabu była równa 5,3 i 6,3 w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, w której odnotowano -0,8 i -0,2, zaś w 24 tyg. 5,3 vs -0,5 odpowiednio w grupach INF vs PL. Wszystkie powyższe wyniki są istotne statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,001$).

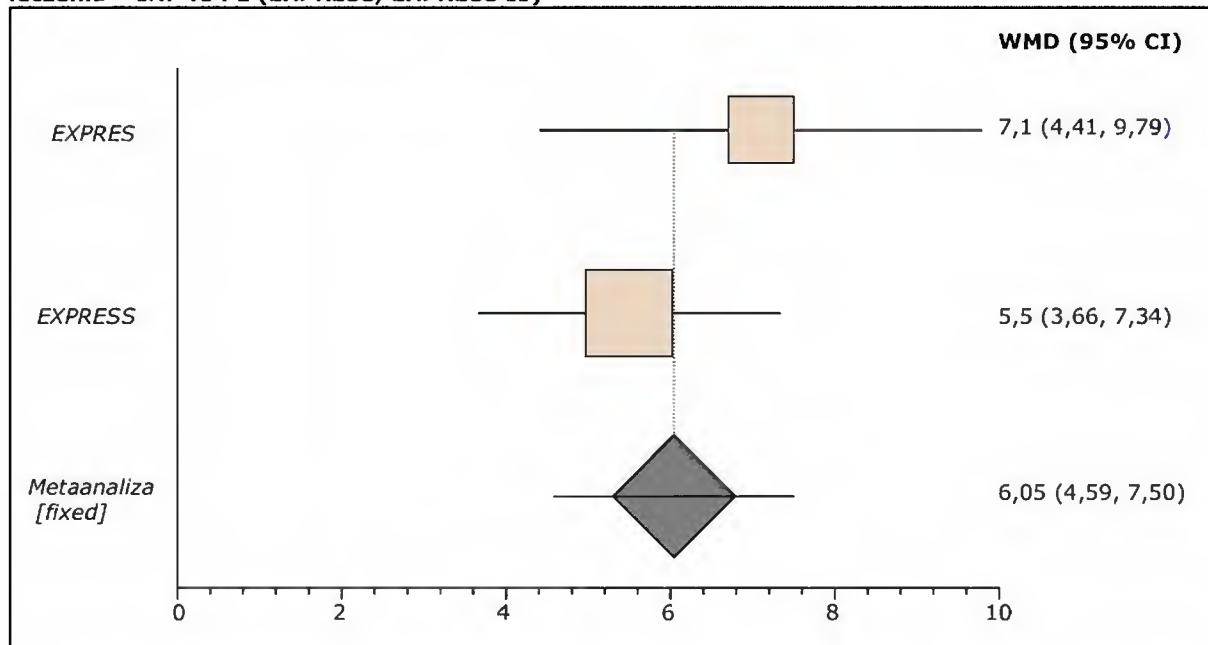
Poniżej przedstawiono dwie metaanalizy powyższych danych: dla agregacji średnich zmian liczby punktów w skali PCS oraz MCS z dwóch włączonych eksperymentów dla okresu obserwacji równego 10 tygodni.

Wykres 48.
Metaanaliza średnich zmian liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych po 10 tygodni leczenia – INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)



Obliczona w wyniku metaanalizy ważona różnica średnich zmian liczby punktów w skali PCS wynosi 4,42 (95% CI: 3,27; 5,58). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,0001$). W wyniku analizy nie wykazano istotnej heterogeniczności wyników: Cohran Q = 1,464672 (df = 1) $p = 0,2262$.

Wykres 49.
Metaanaliza średnich zmian liczby punktów w skali MCS względem wartości wyjściowych po 10 tygodni leczenia – INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)



W wyniku agregacji danych dotyczących średnich zmian liczby punktów w skali MCS po 10 tygodniach obserwacji obliczona ważona różnica średnich zmian analizowanego punktu końcowego wynosi 6,05 (95% CI: 4,59; 7,50). Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść infliksymabu

($p < 0,0001$). Przeprowadzone testy heterogeniczności nie wykazały znamiennej heterogeniczności wyników: Cochran $Q = 1,038941$ ($df = 1$) $p = 0,3081$.

Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów w skalach PCS i MCS względem *baseline* dla 24-tygodniowego okresu obserwacji (*EXPRESS*) przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 163.
Różnice średnich zmian liczby punktów w skalach PCS i MCS (składowe SF-36) po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (*EXPRESS*)

Badanie	Interwencja	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali PCS (95% CI)*	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali MCS (95% CI)*
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	6,3 (3,94; 8,66)	5,8 (3,23; 8,37)
	PL		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów w skalach PCS i MCS wynoszą odpowiednio 6,3 (95% CI: 3,94; 9,66) oraz 5,8 (95% CI: 3,23; 8,37) i wykazują istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji – infliksymabu.

Ponadto w badaniach *EXPRESS* i *EXPRESS II* dokonano szczegółowej oceny pacjentów w skali SF-36 z uwzględnieniem poszczególnych komponent. W 10 tyg. badania w grupie pacjentów leczonych infliksymabem zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w ocenie poszczególnych komponent skal PCS oraz MCS w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo. Największe różnice w obu badaniach odnotowano w przypadku bólu cielesnego, funkcji socjalnych oraz zdrowia psychicznego. Średnia zmiana liczby punktów odpowiednio dla poszczególnych komponent wyniosła 21,1; 19,4; 11,0 (*EXPRESS*) i 7,7; 7,0; 5,3 (*EXPRESS II*) dla grupy z infliksymabem oraz 0,2; -1,6; -1,7 (*EXPRESS*) i 0,2; 0,2; -1,2 (*EXPRESS II*) w grupie z placebo. Wyniki są znamienne statystycznie na korzyść infliksymabu ($p < 0,001$).

7.1.7. Bezpieczeństwo

Metaanalizę wyników analizowanych badań (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) wykonano bez uwzględnienia różnic w zastosowanym okresie obserwacji (łącznie dla 14 i 24 tyg.). Wyjątek stanowią rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu wystąpienia działań niepożądanych i z powodu braku skuteczności) dla których ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona osobno dla dwóch analizowanych okresów obserwacji, gdyż zdaniem autorów niniejszego raportu informacja ta jest wysoce istotna i zależna od okresu obserwacji. W niniejszej analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono wyników z eksperymentu *SPIRIT* ze względu na nieadekwatny okres obserwacji (30 tyg.) w stosunku do bezpośredniego porównania etanerceptu vs placebo (max. 24 tyg.). Dodatkowo, po 26 tygodniach terapii u pacjentów z powyższej próby klinicznej zastosowano leczenie dodatkowe (brak grupy kontrolnej). Stwierdzona rozbieżność w znaczący sposób mogłaby zaburzyć wyniki pośredniej analizy etanerceptu z infliksymabem.

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione są odpowiednio dla 24, 14 i 14 tygodni obserwacji. Jedynie autorzy eksperymentu *Torii 2010* przeprowadzili analizę bezpieczeństwa zgodnie z protokołem ITT. Uwzględnione w raporcie działania

niepożądane definiowano w oparciu o klasyfikację WHOART (World Health Organization Adverse Reactions Terminology) – EXPRESS i EXPRESS II oraz MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Torii 2010. Autorzy powyższych publikacji uwzględnili te działania niepożądane, których częstość występowania co najmniej w 1 z analizowanych grup wyniosła $\geq 5\%$ (EXPRESS) lub $\geq 3\%$ (EXPRESS II) oraz $\geq 5\%$ w grupie pacjentów leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF (Torii 2010).

W próbach EXPRESS, EXPRESS II oraz Torii 2010 w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono rutynowe postępowanie laboratoryjne/parametry życiowe, działania niepożądane oraz rezygnacje pacjentów z leczenia.

7.1.7.1. Parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach EXPRESS, EXPRESS II oraz Torii 2010 oceniono parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.

Tabela 164.

Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Punkt końcowy	
Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne	
EXPRESS (II A)	<p>Autorzy obserwacji EXPRESS nie odnotowali znaczących klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (wartości hematologiczne i chemiczne) z wyjątkiem poziomów aminotransferazy asparaginowej oraz aminotransferazy alaninowej. Po 24 tygodniach obserwacji u 6% oraz u 2% pacjentów z grupy infliksymabu odnotowano wyraźnie nieprawidłowe zwiększenie się poziomów enzymów odpowiednio ALT oraz AST (definiowane jako wzrost > 150 U/L oraz $\geq 100\%$ wzrost w porównaniu do wartości wyjściowych). W grupie placebo omawiany punkt końcowy nie wystąpił. Wśród pacjentów analizowanych grup nie zaobserwowano przypadków z nieprawidłowym poziomem enzymów fosfatazy alkalicznej (definiowane jako wzrost > 250 IU/L oraz $\geq 100\%$ wartości wyjściowej), a także z nieprawidłowym stężeniem bilirubiny całkowitej (def. jako wzrost $> 3,0$ mg/Dl i $\geq 100\%$ wartości wyjściowej). Nie wystąpiły także żadne przypadki żółtaczki oraz hiperbilirubinemii.</p>
EXPRESS II (II A)	<p>Próba kliniczna EXPRESS II zawiera informacje dotyczące wyników badań laboratoryjnych oraz parametrów życiowych łącznie na okres 50 tygodni obserwacji, a zatem nie można uwzględnić ich w niniejszej analizie, a ich podanie byłoby bezcelowe.</p>

Punkt końcowy

**Torii 2010
(II A)**

W badaniu klinicznym *Torii 2010* u 68,6% populacji leczonej infliksymabem stwierdzono dodatnie przeciwciała DNA w 14 tyg. okresie obserwacji. Ponadto u 2 pacjentów w grupie PL (10,5%) oraz 4 pts w grupie INF (11,4%) odnotowano nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych. Jedynie w grupie chorych leczonych aktywną interwencją odnotowano u 5,7% pts zwiększony poziom stężenia gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GPT) oraz ALT. W grupie leczonej infliksymabem odnotowano po jednym przypadku cukrzycy i niedoczulicy oraz dwa przypadki nieżytu żołądka i jelit.

7.1.7.2. Rezygnacja z leczenia ogółem

Rezygnacje pacjentów z leczenia ogółem oceniano w badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010*.

Liczby i odsetki pacjentów leczonych infliksymabem i placebo, którzy zrezygnowali z leczenia w okresie obserwacji równym 14 i 24 tygodnie zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 165.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torri 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	24 tyg.	298	32 (10,7)*
	PL		77	9 (11,7)*
<i>EXPRESS II (II A)</i>	INF	14 tyg.	314	17 (5,4)*
	PL		208	24 (11,5)*
<i>Torii 2010 (II A)</i>	INF	14 tyg.	35	3 (8,6)*
	PL		19	4 (21,1)*

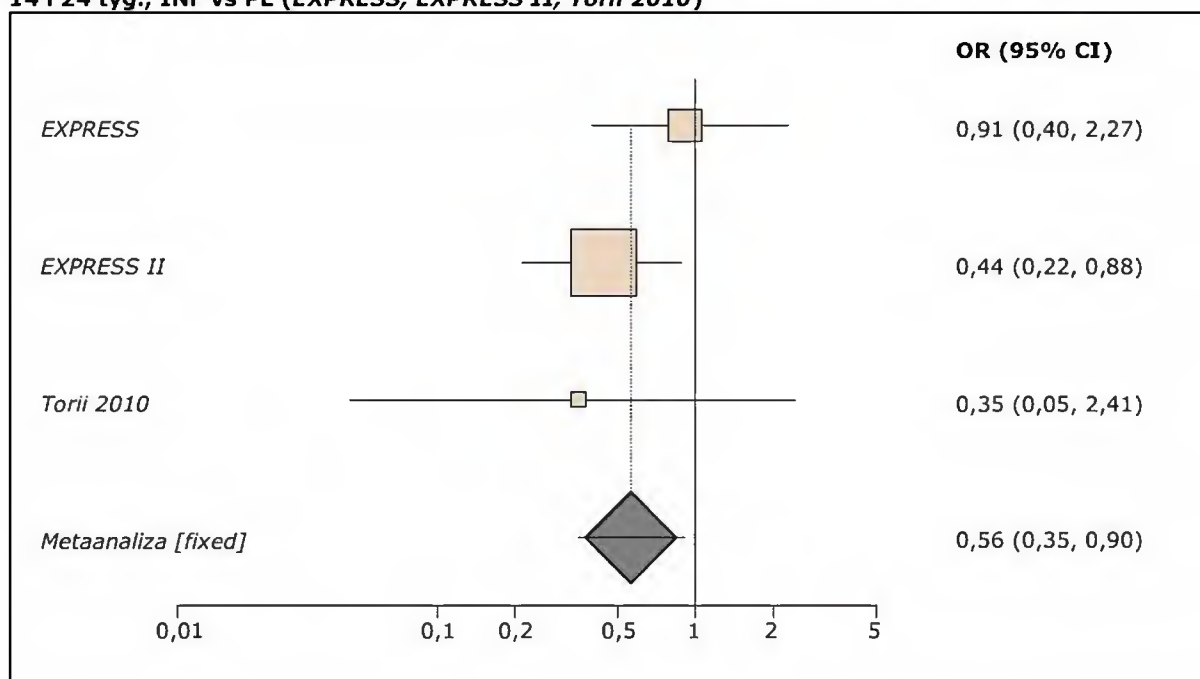
*Obliczono na podstawie dostępnych wyników

Z powyższych danych wynika, iż mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia odnotowano w grupie leczonej infliksymabem (5,4% – 10,7%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ponad 11%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem niezależnie od okresu obserwacji, dla porównania infliksymabu z placebo.

Wykres 50.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 0,56 (95% CI: 0,35; 0,90). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie infliksymabu stanowi 56% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść infliksymabu ($p = 0,0222$). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 2,346673 ($df = 2$), $p = 0,3093$, Cochran Q = 2,32015 ($df = 2$), $p = 0,3135$.

7.1.7.3. Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* oceniano rezygnację pacjentów z udziału w terapii z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych. W przypadku próby klinicznej *EXPRESS II* do najczęstszych przyczyn rezygnacji z powodu działań niepożądanych zaliczono łuszczycę, nudności oraz duszności. W badaniu *Torii 2010* powodem rezygnacji w grupie INF było wystąpienie poważnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia, natomiast w grupie PL – poważnej infekcji.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetków pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 166.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych – 14 i 24 tygodni obserwacji, INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)

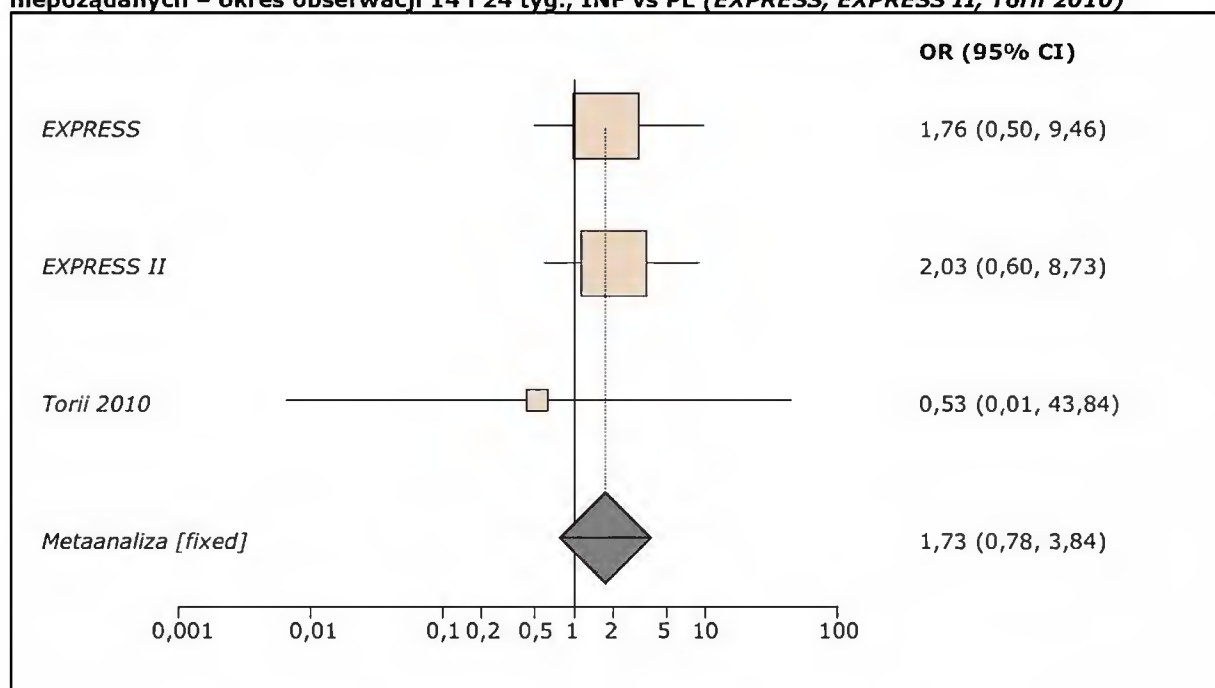
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	24 tygodni	301	20 (6,6)*
	PL		77	3 (3,9)*
<i>EXPRESS II (II A)</i>	INF	14 tygodni	314	12 (3,8)*
	PL		208	4 (1,9)*
<i>Torii 2010 (II A)</i>	INF	14 tygodni	35	1 (2,9)*
	PL		19	1 (5,3)*

*Obliczono na podstawie dostępnych wyników

Z danych zawartych powyżej można wnioskować, iż odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych był większy w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (3,8% – 6,6%) w porównaniu do osób przyjmujących placebo (1,9% – 3,9%). Wyjątkowo w badaniu *Torii 2010* większy odsetek rezygnacji z badania odnotowano u pacjentów przyjmujących placebo, a mniejszy u chorych leczonych infliksymabem (5,3% vs 2,9%), przy czym ze względu na małą próbę wynik ten charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji równym 14 i 24 tygodni. Agregacji wyników dokonano bez względu na różnice w okresach obserwacji analizowanych badań.

Wykres 51.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych – okres obserwacji 14 i 24 tygodni, INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)



Zgodnie z przedstawionymi na wykresie wynikami metaanalizy iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z udziału w terapii z powodu działań niepożądanych jest równy 1,73 (95% CI: 0,78; 3,84). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,239$). Przeprowadzone testy heterogeniczności przedstawiają się następująco: Breslow-Day = 0,819824 ($df = 2$), $p = 0,6637$, Cochran Q = 0,74611, ($df = 2$) $p = 0,6886$. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności powyższych wyników.

7.1.7.4. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności

Częstość rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności oceniano w badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* oraz *Torii 2010*. Autorzy powyższych prób klinicznych omawiany punkt końcowy zdefiniowali jako liczba pacjentów, u których wystąpił niezadowolający efekt terapeutyczny (*unsatisfactory therapeutic effect*).

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu braku skuteczności, przedstawiono w tabeli.

Tabela 167.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS (II A)</i>	INF	24 tyg.	298	2 (0,7)*
	PL		77	5 (6,7)*
<i>EXPRESS II (II A)</i>	INF	14 tyg.	314	0 (0)
	PL		208	10 (4,8)*
<i>Torii 2010 (II A)</i>	INF	14 tyg.	35	2 (5,7)*
	PL		19	0 (0)

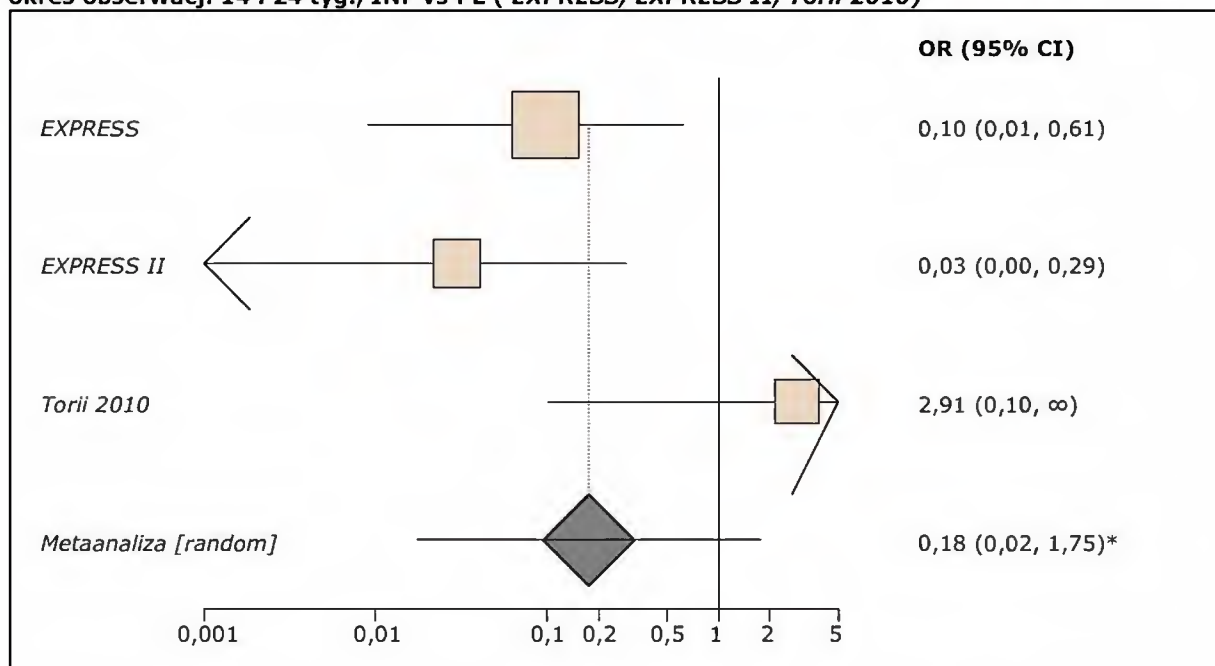
*Obliczono na podstawie dostępnych wyników

Na podstawie danych (*EXPRESS* i *EXPRESS II*) umieszczonych w tabeli można wnioskować, iż mniejszy odsetek rezygnacji z powodu braku skuteczności leczenia występuje w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (poniżej 1%) w porównaniu do tego odsetka w grupie placebo (4,8% – 6,7%). Przy czym w grupie infliksymabu po 14 tyg. obserwacji (*EXPRESS II*) nie odnotowano przypadków rezygnacji z wyżej wymienionych powodów. Wyjątek stanowi badanie *Torii 2010*, w którym większy odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności odnotowano w grupie INF (5,7%) w porównaniu do grupy PL, w której nie odnotowano żadnego takiego przypadku.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę dla omawianego punktu końcowego.

Wykres 52.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



*Obliczono metodą Mantela-Haenszela bez korekt pól zerowych

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony metodą Mantela-Haenszela bez korekty pól zerowych iloraz szans rezygnacji z terapii z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 0,18 (95% CI: 0,02; 1,75), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie infliksymabu stanowi 18% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,1383$).

Przeprowadzone testy wykazały istotną heterogeniczność wyników: Breslow-Day = 11,158298 ($df = 2$), $p = 0,0038$, Cochran Q = 5,153724 ($df = 2$), $p = 0,076$, której powodem może być niska liczebność populacji w badaniu *Torii 2010* w porównaniu z pozostałymi próbami klinicznymi.

7.1.7.5. Działania niepożądane ogółem

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* zamieszczono informacje o częstości występowania działań niepożądanych (AEs) po 14 oraz 24 tyg. obserwacji. Autorzy powyższych prób klinicznych omawiany punkt końcowy definiowali, jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane. Analizowano te działania niepożądane, których częstość występowania co najmniej w 1 z analizowanych grup wyniosła $\geq 5\%$ (*EXPRESS*), $\geq 3\%$ (*EXPRESS II*) oraz $\geq 2,9\%$ (*Torii 2010*).

W próbach klinicznych *EXPRESS* i *Torii 2010* nie zaobserwowano chorób demielinizacyjnych, gruźlicy (*EXPRESS*), poważnego zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi (*EXPRESS*), niewydolności zastoinowej serca, zdarzeń hematologicznych takich jak niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia i agranulocytoza (*EXPRESS*) oraz zapalenia płuc i jelit (*Torii 2010*). Podczas 24 tyg. obserwacji u 2 pacjentów z grupy infliksymabu wystąpiły objawy toczniopodobne przebiegające z bólem stawów, kolejnych 2 zachorowało na raka płaskokomórkowego, a u 1 pacjenta wystąpił przypadek raka podstawnokomórkowego. Autorzy badania *Torii 2010* informują, że wystąpił

1 przypadek raka gruczołu ślinowego u pacjenta, który przed przystąpieniem do badania miał łagodnego gruczolaka wielopostaciowego ślinianek podżuchwowych. Nie zaobserwowano jednak zmian objawów przedmiotowych i podmiotowych nowotworu po terapii infliksymabem (3 dawki).

Uzyskane wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 168.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS (II A)	INF	24 tyg.	298	244*(82)
	PL		76	54* (71)
EXPRESS II** (II A)	INF	14 tyg.	314	216 (68,8)
	PL		207	116 (56)
Torii 2010*** (II A)	INF	14 tyg.	35	34 (97,1)
	PL		19	11 (57,9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

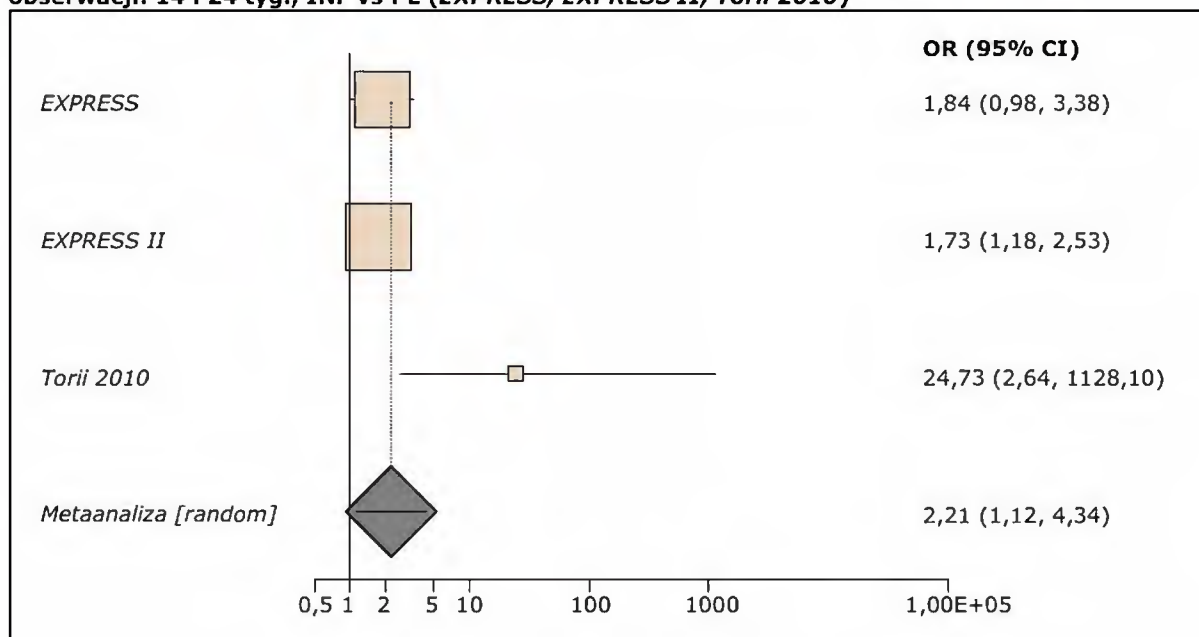
**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej.

***AEs, które wystąpiły u $\geq 2,9\%$ populacji badanej

Analizując powyższe dane można zauważyć, że odsetek pacjentów, u których w okresie obserwacji wystąpiły działania niepożądane był wyższy w grupie leczonej infliksymabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Analizowany odsetek w obu porównywanych grupach był wysoki (ponad 50%).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, dla porównania INF vs PL. Agregacji wyników dokonano bez względu na różnice w okresach obserwacji analizowanych badań, łącznie dla 14 i 24 tyg. obserwacji.

Wykres 53.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane – okres obserwacji: 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych wynosi 2,21 (95% CI: 1,12; 4,34). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną ($p = 0,0216$) na korzyść placebo. Stwierdzono heterogeniczność otrzymanych wyników: Breslow-Day = 7,68538 ($df = 2$), $p = 0,0214$, Cohran Q = 5,576584 ($df = 2$), $p = 0,0615$, której powodem może być niska liczebność populacji w badaniu *Torii 2010* w porównaniu z pozostałymi próbami klinicznymi

7.1.7.6. Poważne działania niepożądane

W trzech włączonych badaniach (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*) znalazły się informacje o częstości występowania poważnych działań niepożądanych (sAEs) po 14 i 24 tyg. obserwacji. W badaniu *EXPRESS II* i *Torii 2010* podana została liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane.

Dodatkowo w badaniu *EXPRESS* po 24 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab stwierdzono następujące przypadki chorób nowotworowych skóry: 2 przypadki złośliwego raka płaskokomórkowego oraz 1 przypadek rak podstawnokomórkowego. W grupie placebo nie odnotowano jakichkolwiek przypadków chorób nowotworowych. Autorzy próby klinicznej *EXPRESS II* podali także informacje o chorobach nowotworowych, ale po 50 tyg. leczenia (co nie jest przedmiotem analizy). Stwierdzono 12 przypadków chorób nowotworowych w grupie osób leczonych infliksymabem, natomiast w grupie placebo nie odnotowano wystąpienia opisywanego punktu końcowego.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 169.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS (II A)	INF	24 tyg.	298	17 (6)
	PL		76	2 (3)
EXPRESS II**# (II A)	INF	14 tyg.	314	9 (2,9)
	PL		207	5 (2,4)
Torii 2010***# (II A)	INF	14 tyg.	35	1 (2,9)
	PL		19	1 (5,3)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej;

***AEs, które wystąpiły u $\geq 2,9\%$ populacji badanej;

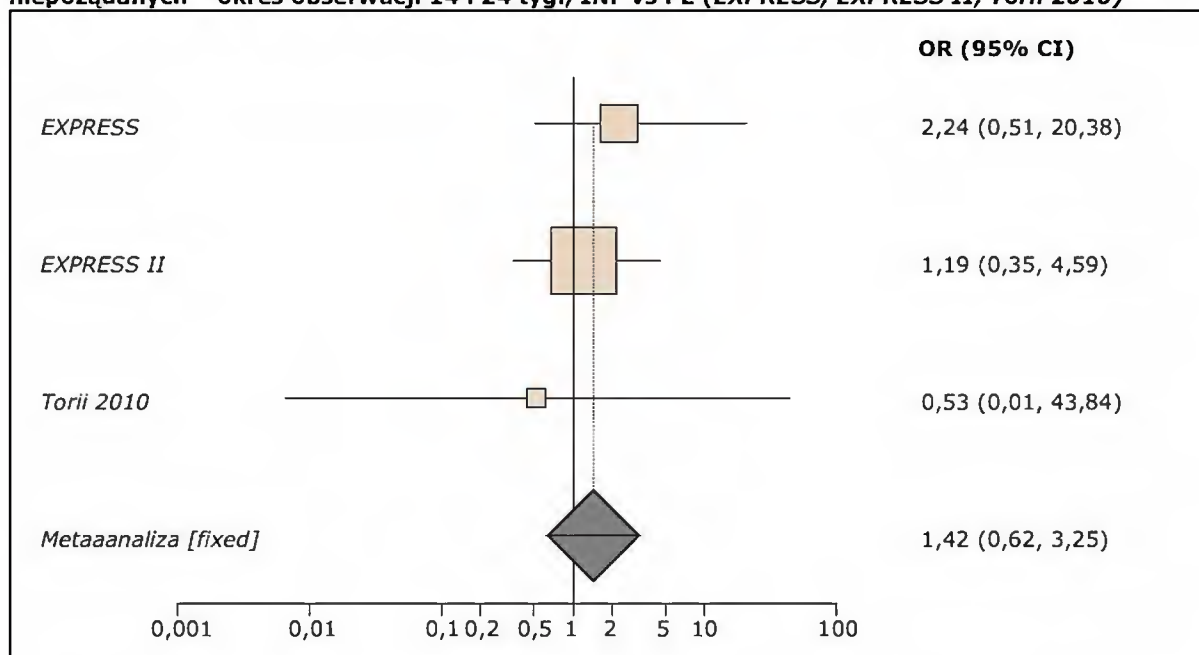
#Pacjenci z ≥ 1 sAEs.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych była nieznacznie większa w grupie pacjentów leczonych infliksymabem (2,9%–6%) w porównaniu do grupy kontrolnej (2,4%–3%) w badaniach *EXPRESS* i *EXPRESS II*. Natomiast w badaniu *Torii 2010* obserwuje się odwrotną zależność (po 1 pacjencie w każdej z grup terapeutycznych doświadczyło sAEs).

Dodatkowo autorzy próby klinicznej *EXPRESS* podali informację, że po 25 dniach leczenia odnotowano 1 zgon (pacjent zmarł w wyniku sepsy wywołanej obumierającym zapaleniem powięzi). Zarówno w czasie trwania badania *EXPRESS II* jak i *Torii 2010* nie odnotowano zgonów.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, dla porównania infliksymabu z placebo. Metaanalizy wyników dokonano mimo różnic w okresach obserwacji analizowanych badań (14 i 24 tyg.).

Wykres 54.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)



Obliczony w wyniku metaanalizy ilorzaz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 1,42 (95% CI: 0,62; 3,25). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p = 0,5279). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,963706 (df = 2), p = 0,6176, Cochran Q = 0,922515 (df = 2), p = 0,6305. Otrzymane wyniki nie wykazały istotnej heterogeniczności.

7.1.7.7. Infekcje górnych dróg oddechowych

W próbach klinicznych *EXPRESS* i *EXPRESS II* jako punkt końcowy oceniono częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w czasie trwania obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano infekcję górnych dróg oddechowych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 170.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	46 (15)
	PL		76	12 (16)
<i>EXPRESS II**</i> (II A)	INF	14 tyg.	314	42 (13,4)
	PL		207	29 (14)

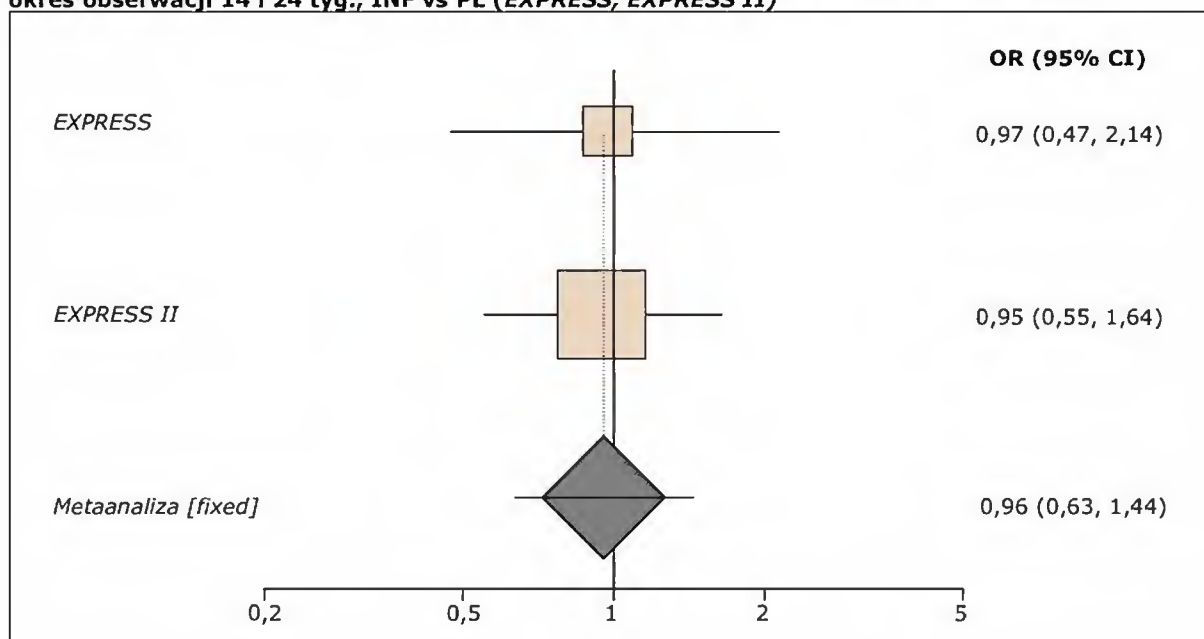
*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych był zbliżony w porównywanych grupach terapeutycznych, niezależnie od zastosowanego okresu obserwacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono łączną liczbę pacjentów, u których w trakcie leczenia zaobserwowano infekcje górnych dróg oddechowych, dla porównania infliksymabu z placebo.

Wykres 55.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 0,96 (95% CI: 0,63; 1,44). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p = 0,9156). Wynik testu heterogeniczności jest następujący: Breslow-Day = 0,003745 (df = 1), p = 0,9512 Cochran Q = 0,003745 (df = 1), p = 0,9512. Nie stwierdzono więc heterogeniczności otrzymanych wyników.

7.1.7.8. Ból głowy

W trzech analizowanych eksperymentach (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010) jako punkt końcowy analizowano częstość występowania bólu głowy.

Szczegółowe wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 171.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	43 (14)
	PL		76	9 (12)
EXPRESS II** (II A)	INF	14 tyg.	314	38 (12,1)
	PL		207	11 (5,3)
Torii 2010*** (II A)	INF	14 tyg.	35	1 (2,9)
	PL		19	2 (10,5)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

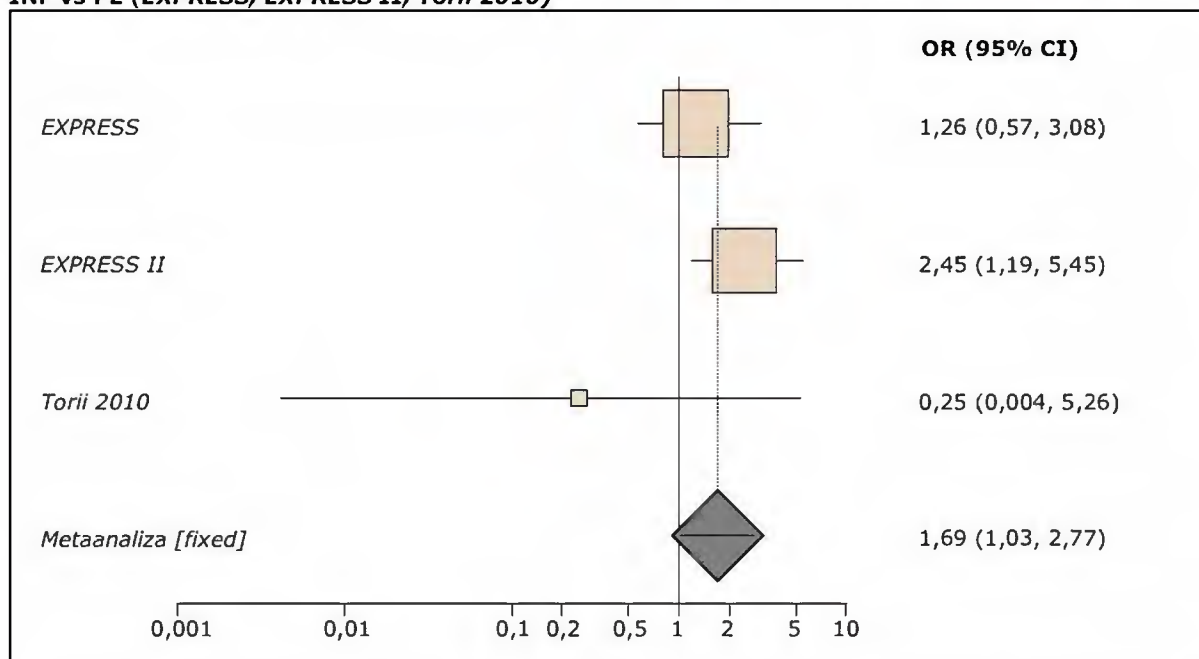
**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej;

***AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF.

Z danych zawartych powyżej można wnioskować, iż w przypadku badań *EXPRESS* i *EXPRESS II* odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy był większy w grupie z infliksymabem (12,1% - 14%) w porównaniu do analogicznego odsetka w grupie placebo (5,3% - 12%). Można zauważyć, iż w miarę wzrostu okresu obserwacji (24 tyg.) odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy jest zbliżony w obu grupach terapeutycznych. Natomiast dane z próby *Torii 2010* przedstawiają odwrotną zależność, gdzie większy odsetek pacjentów z bólem głowy wystąpił w grupie PL (10,5%) niż w grupie z aktywną interwencją (2,9%). Ta zależność może być spowodowana dużą rozbieżnością w liczbie pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach (zbyt mała próba może wpłynąć na zaburzenie wyników analizy).

Poniżej zaprezentowano metaanalizę łącznej liczby osób, u których w trakcie leczenia (14 i 24 tyg.) zaobserwowano wystąpienie bólu głowy, dla porównania infliksymabu z placebo.

Wykres 56.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



Zgodnie z przedstawionymi na wykresie wynikami metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu głowy dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 1,69 (95% CI: 1,03; 2,77). Oznacza to, iż szansa wystąpienia bólu głowy w grupie infliksymabu jest 1,69 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie ($p = 0,0462$) na niekorzyść infliksymabu. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 4,644236 (df = 2), $p = 0,0981$, Cochran Q = 3,978598 (df = 2), $p = 0,1368$.

7.1.7.9. Zapalenie zatok obocznych nosa

Autorzy badań EXPRESS oraz EXPRESS II przedstawili informacje na temat liczby pacjentów, u których zaobserwowano występowanie zapalenia zatok obocznych nosa w czasie trwania obserwacji (14 i 24 tyg.). Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 172.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok nosa – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	4 (1)
	PL		76	4 (5)
EXPRESS II** (II A)	INF	14 tyg.	314	20 (6,4)
	PL		207	3 (1,4)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej

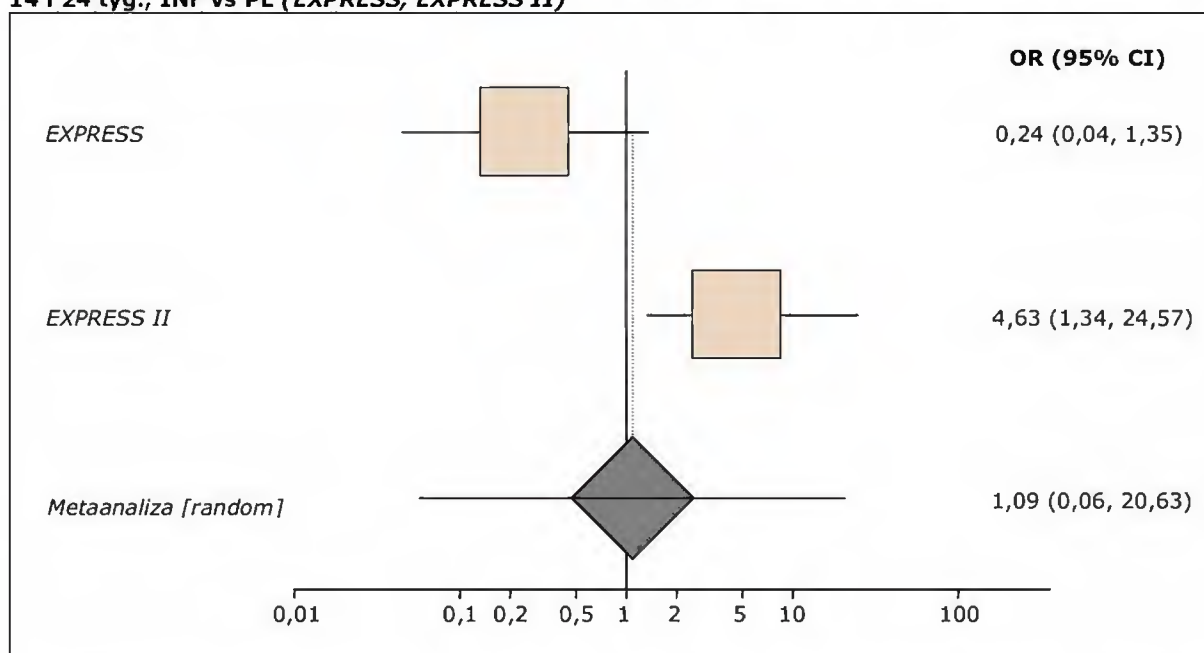
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa po 14 tygodniach leczenia (EXPRESS II) był większy w grupie

chorych przyjmujących infliksymab (6,4%) w porównaniu do grupy placebo (1,4%). Sytuacja zmienia się wraz z wydłużeniem leczenia, gdyż dla 24 tyg. okresu obserwacji (*EXPRESS*) obserwuje się mniejszy odsetek pacjentów w grupie aktywnej interwencji (1%) w porównaniu do grupy placebo (5%).

Na poniższym wykresie zaprezentowano obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia zatok obocznych nosa. Agregacji wyników dokonano bez względu na różnice w okresach obserwacji analizowanych badań, łącznie dla 14 i 24 tyg.

Wykres 57.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok nosa – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *EXPRESS II*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zapalenia zatok nosa dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 1,09 (95% CI: 0,06; 20,63). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,956$). Wyniki testów na heterogeniczność są następujące: Breslow-Day = 12,747687 (df = 1) $p = 0,0004$, Cochran Q = 9,931745 (df = 1) $p = 0,0016$. Stwierdzoną heterogeniczność statystyczną wyników między badaniami można tłumaczyć faktem, że badania *EXPRESS* oraz *EXPRESS II* różnią się między sobą zastosowanym okresem obserwacji, który wynosi odpowiednio 14 tyg. oraz 24 tyg.

7.1.7.10. Ból

Próby kliniczne *EXPRESS* oraz *EXPRESS II*, jako punkt końcowy oceniają także wystąpienie w czasie trwania obserwacji działania niepożądanego, jakim był ból (wg klasyfikacji WHOART).

Informacje na temat liczby i odsetków pacjentów, u których w trakcie trwania badania wystąpił ból zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 173.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	17 (6)
	PL		76	4 (5)
EXPRESS II** (II A)	INF	14 tyg.	314	14 (4,5)
	PL		207	9 (4,3)

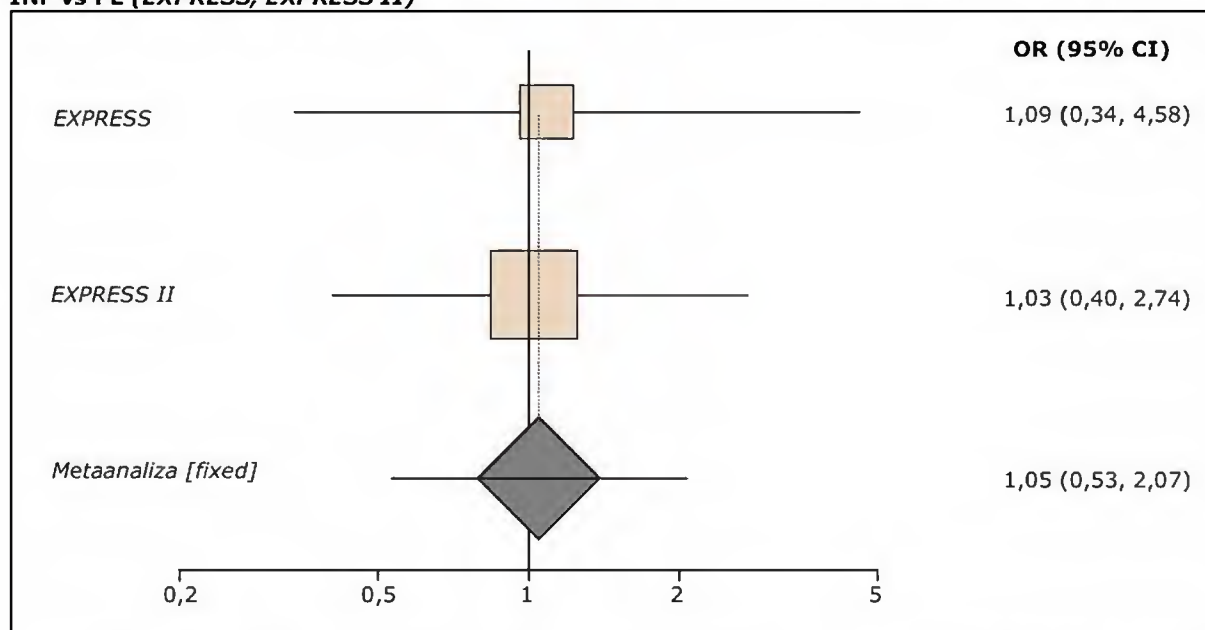
*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił ból jest zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami (od 4,3% do 6%).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból. Agregacji danych dokonano pomimo różnic w okresach obserwacji analizowanych badań.

Wykres 58.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu dla porównania 5 mg/kg infliksymabu z placebo wyniósł 1,05 (95% CI: 0,53; 2,07). Wynik nie jest statystycznie znamieny ($p = 0,9742$). Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,006712 (df = 1), $p = 0,9347$, Cochran Q = 0,006711 (df = 1), $p = 0,9347$.

7.1.7.11. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze stanowiło analizowany punkt końcowy jedynie w próbie klinicznej EXPRESS II. Uzyskane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 174.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nadciśnienia – okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (EXPRESS II)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
EXPRESS II* (II A)	INF	14 tyg.	314	7 (2,2)	0,57 (0,17; 1,82)
	PL		207	8 (3,9)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z informacji zawartych w tabeli można wnioskować, iż odsetek pacjentów, u których w czasie 14 tyg. obserwacji wystąpiło nadciśnienie tętnicze jest zbliżony pomiędzy grupą pacjentów poddanych terapii infliksymabem a grupą kontrolną.

Obliczony na podstawie danych badania EXPRESS II iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego dla 14 tyg. obserwacji wynosi 0,57 (95% CI: 0,17; 1,82). Wynik nie jest znamieny statystycznie.

7.1.7.12. Zmęczenie

Analiza statystyczna punktu końcowego, jakim było zmęczenie została uwzględniona jedynie w badaniu EXPRESS. Wyniki zostały podane po 24 tyg. leczenia.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego działania niepożądanego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 175.

Liczy i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano zmęczenie wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zmęczenia – okres obserwacji 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	25 (8)	2,23 (0,65; 11,83)
	PL		76	3 (4)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie chorych leczonych infliksymabem odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie był dwukrotnie większy (8%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Na podstawie danych z badania EXPRESS obliczony iloraz szans wystąpienia zmęczenia dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 2,23 (95% CI: 0,65; 11,83). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.7.13. Nudności

Jedynie autorzy badania EXPRESS II oceniali liczy i odsetki pacjentów, u których w trakcie trwania eksperymentu (14 tyg.) odnotowano wystąpienie nudności.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nudności zamieszczono w tabeli.

Tabela 176.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nudności – okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (EXPRESS II)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
EXPRESS II* (II A)	INF	14 tyg.	314	12 (3,8)	0,99 (0,36; 2,84)
	PL		207	8 (3,9)	

*AEs, które wystąpiły u \geq 5% populacji badanej;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie nudności były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami (3,8 – 3,9%).

Obliczony na podstawie danych z badania *EXPRESS II* iloraz szans wystąpienia nudności dla 14 tyg. obserwacji wynosi 0,99 (95% CI: 0,36; 2,84). Uzyskany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie.

7.1.7.14. Ból stawów

Autorzy eksperymentu *EXPRESS* i *Torii 2010* dokonali analizy dla punktu końcowego jakim był ból stawów w 14 i 24 tyg. trwania badania.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których w ciągu analizowanych okresów obserwacji wystąpił ból stawów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 177.

Liczy i odsetki chorych, u których wystąpił ból stawów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	21 (7)	1,84 (0,53; 9,91)
	PL		76	3 (4)	
Torii 2010** (IIA)	INF	14 tyg.	35	0 (0)	-
	PL		19	0 (0)	

*AEs, które wystąpiły u \geq 5% populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u \geq 5% pacjentów w grupie leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z danych zawartych powyżej można wnioskować, iż odsetek pacjentów, u których po 24 tyg. leczenia wystąpił ból stawów był większy w grupie osób leczonych infliksymabem (7%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (4%). Natomiast nie odnotowano żadnego bólu stawu w żadnej z grup pacjentów badania *Torii 2010* do 14 tygodnia obserwacji. Autorzy tego badania przedstawili, iż w okresie do 78 tyg. obserwacji 12% wszystkich chorych leczonych infliksymabem miało ból stawów (co nie dotyczy niniejszej analizy ze względu na brak grupy kontrolnej).

Obliczony na podstawie wyników badania *EXPRESS* iloraz szans wystąpienia bólu stawów dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 1,84 (95% CI: 0,53; 9,91). Wynik nie jest statystycznie znamienne.

7.1.7.15. Zapalenie nosogardła

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* oceniono jako punkt końcowy częstość występowania zapalenia nosogardła (ang. *nasopharyngitis*) w czasie trwania obserwacji (14 i 24 tyg.). W eksperymentach *EXPRESS* i *EXPRESS II* nie odnaleziono bezpośrednich wyników dotyczących analizowanego punktu końcowego. W związku z tym, autorzy niniejszego raportu po konsultacji z ekspertem medycznym w ocenie omawianego punktu końcowego zdecydowali się na zsumowanie wyników dwóch jednostek chorobowych: zapalenia gardła (*pharyngitis*) oraz zapalenie śluzówek nosa (*rhinitis*).

Uzyskane wyniki dotyczące tego punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 178.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS</i>^{*^} (II A)	INF	24 tyg.	298	35 (11,7) ^{^^}
	PL		76	7 (9,2) ^{^^}
<i>EXPRESS II</i>^{**^} (II A)	INF	14 tyg.	314	25 (8) ^{^^}
	PL		207	8 (3,9) ^{^^}
<i>Torii 2010</i>^{***} (II A)	INF	14 tyg.	35	10 (28,6)
	PL		19	1 (5,3)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej;

***AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF;

[^]Punkt końcowy powstały na skutek zsumowania liczby pacjentów, u których odnotowano zapalenie gardła (*pharyngitis*) oraz zapalenie śluzówek nosa (*rhinitis*);

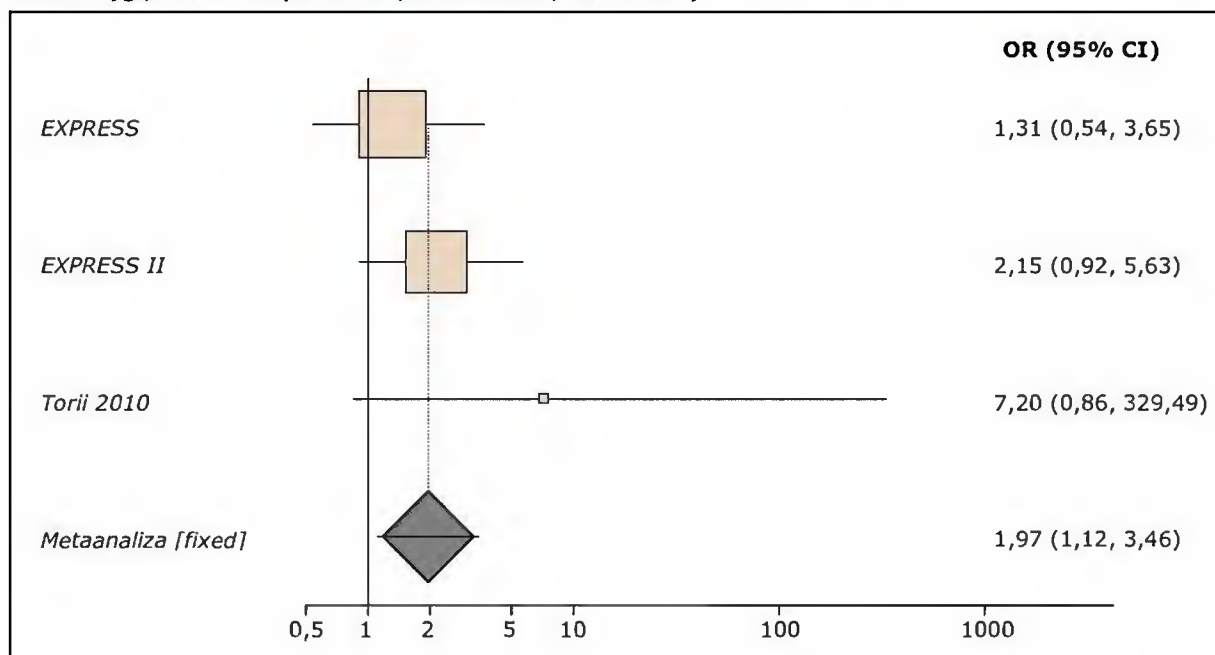
^{^^}Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników z badań *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła są większe w grupie osób leczonych infliksymabem (8% - 28,6%) w porównaniu do tych odsetek w grupie otrzymujących substancję placebo (3,9% - 9,2%). Choć można zauważyć, iż odsetek chorych z zapaleniem nosogardła w grupie PL w badaniu *EXPRESS* jest nieznacznie większy (9,2%) od odsetka pacjentów z grupy INF w badaniu *EXPRESS II* (8%).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy po 14 i 24 tyg. obserwacji.

Wykres 59.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy ilorzaz szans wystąpienia zapalenia nosogardła dla porównania infliksymabu z placebo wynosi 1,97 (95% CI: 1,12; 3,46). Wynik jest statystycznie znamienne (p = 0,022) na korzyść placebo. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 2,497827 (df = 2), p = 0,2868, Cochran Q = 2,320811 (df = 2), p = 0,3134.

7.1.7.16. Infekcje

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* jako punkt końcowy oceniano częstość występowania infekcji.

W badaniach *EXPRESS II* i *Torii 2010* podana została liczba pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna infekcja.

Zestawienie liczb i odsetków pacjentów, u których odnotowano wystąpienie infekcji podczas trwania obserwacji zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 179.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
EXPRESS* (II A)	INF	24 tyg.	298	125 (42)
	PL		76	30 (40)
EXPRESS II*** (II A)	INF	14 tyg.	314	97 (30,9)
	PL		207	62(30,0)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Torii 2010***# (II A)	INF	14 tyg.	35	22 (62,9)
	PL		19	4 (21,1)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej;

***AEs, które wystąpiły u $\geq 2,9\%$ populacji badanej;

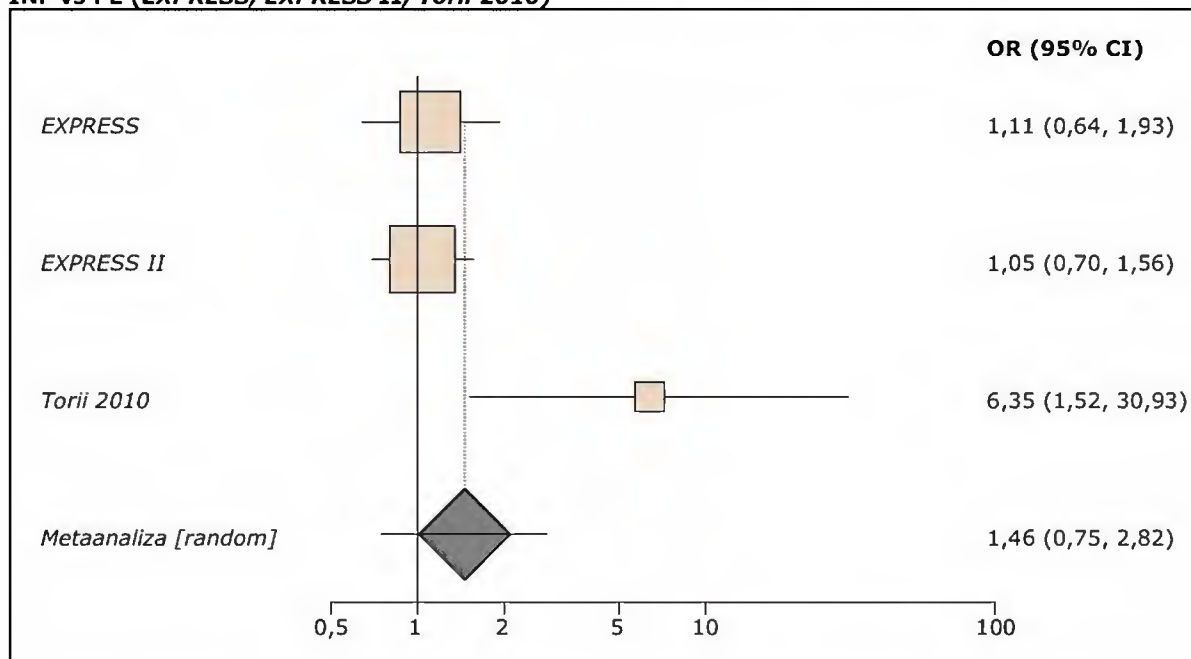
#Pacjenci z ≥ 1 infekcją.

Z powyższych danych wynika, iż w badaniach *EXPRESS* i *EXPRESS II* częstość występowania infekcji była zbliżona w obu porównywanych grupach (30% - 42%). Dodatkowo warto nadmienić, iż wraz ze wzrostem czasu trwania obserwacji, wartość odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy proporcjonalnie wzrasta. Jeśli chodzi o badanie *Torii 2010* dane zamieszczone w tabeli uwidaczniają znaczną różnicę w odsetkach pacjentów z infekcjami pomiędzy grupami terapeutycznymi (INF: 62,9% vs PL: 21,1%) na niekorzyść aktywnej interwencji. To odstępstwo od pozostałych danych może być spowodowane zbyt dużą różnicą w liczbie pacjentów uczestniczących w poszczególnych badaniach, a zwłaszcza zbyt małą populacją w badaniu *Torii 2010*, która może nieco zaburzać wynik metaanalizy.

Na poniższym wykresie umieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje w trakcie trwania badania, dla porównania 5 mg/kg infliksymabu z placebo.

Wykres 60.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *EXPRESS II*, *Torii 2010*)



Iloraz szans wystąpienia infekcji obliczony w przeprowadzonej metaanalizie wynosi 1,46 (95 % CI: 0,75; 2,82). Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie ($p = 0,2632$). Przeprowadzone testy wykazały istotną heterogeniczność wyników: Breslow-Day = 7,471957 (df = 2) $p = 0,0238$ Cochran Q = 6,900949 (df = 2) $p = 0,0317$.

Badaniem, które w sposób istotny zaburzyło wyniki metaanalizy było badanie *Torii 2010* (którego obliczony iloraz szans jak widać na powyższym wykresie znacznie różni się od OR w pozostałych próbach klinicznych). Powyższa heterogeniczność mogła być spowodowana niską liczebnością populacji badania *Torii 2010* w porównaniu z pozostałymi próbami klinicznymi.

7.1.7.17. Poważne infekcje

Jedynie w eksperymentach *EXPRESS* i *Torii 2010* oceniono częstość występowania poważnych infekcji. Autorzy badania *EXPRESS* podają, iż w badanych grupach nie zaobserwowano przypadków gruźlicy, innych poważnych infekcji oportunistycznych, a także wystąpienia chorób demielinizacyjnych. Nie stwierdzono nowych przypadków niewydolności zastoinowej serca, pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, agranulocytozy. Po 24 tygodniach zastosowanego leczenia u 2 pacjentów z grupy infliksymabu wystąpiła reakcja toczniopodobna.

Autorzy próby *Torii 2010* definiują analizowany punkt końcowy jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna lub więcej poważna infekcja.

Autorzy próby klinicznej *EXPRESS II* podali jedynie ogólne informacje odnośnie wystąpienia opisywanego punktu końcowego i to po 50 tyg. obserwacji (co nie jest przedmiotem analizy). Warto jednak nadmienić, iż zaobserwowano przypadki reakcji toczniopodobnej: 2 w grupie INF oraz 1 w grupie PL. Odnotowano także przypadki infekcji oportunistycznych (2 przypadki), jednakże w ramionach terapeutycznych nie będących przedmiotem naszej analizy.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 180.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	3 (1,1)*
	PL		76	0 (0)
<i>Torii 2010</i>**^ (II A)	INF	14 tyg.	35	0 (0)
	PL		19	1 (5,3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

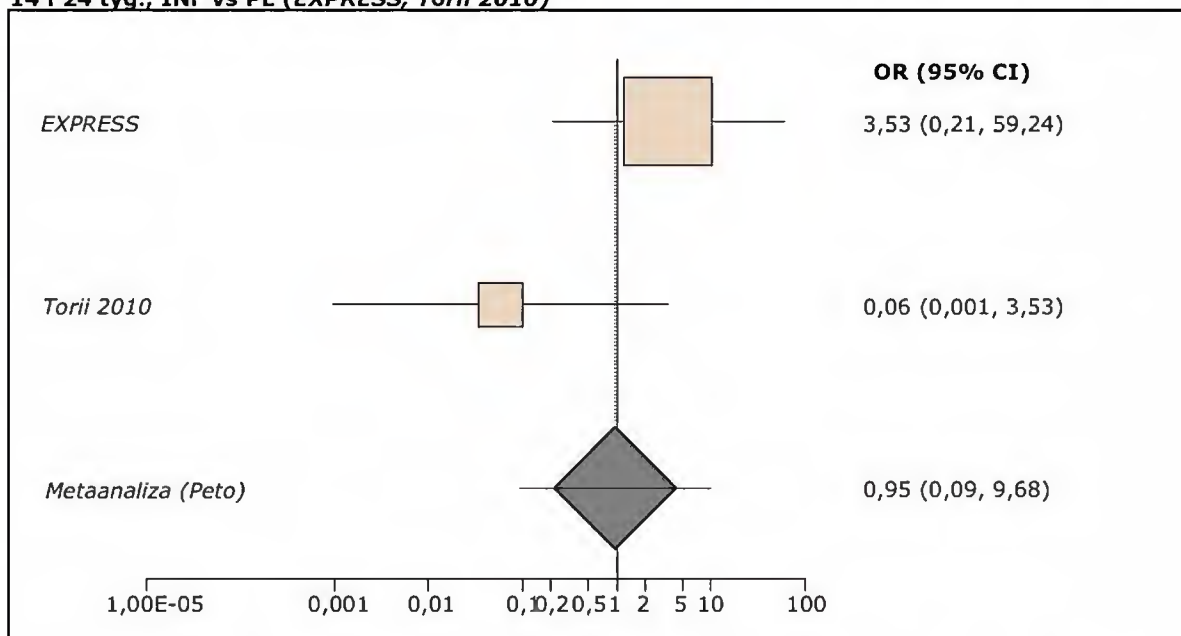
**AEs, które wystąpiły u $\geq 2,9\%$ populacji badanej;

^Pacjenci z ≥ 1 poważną infekcją

Dane powyżej wskazują, iż u 3 pacjentów z grupy infliksymabu wystąpiły infekcje sklasyfikowane jako poważne (*EXPRESS*). U tych pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości typu późnego, do których zakwalifikowano takie działania niepożądane jak: ból mięśniowy, ból stawów, gorączka, wysypka. Odwrotnie odnotowano jedną poważną infekcję u pacjenta z grupy PL (*Torii 2010*), którą był półpasiec. Nie zaobserwowano przypadków omawianego punktu końcowego w grupie osób otrzymujących placebo w badaniu *EXPRESS* i grupie otrzymującej infliksymab w badaniu *Torii 2010*.

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę dla dwóch analizowanych badań dotyczących wystąpienia poważnych infekcji u wszystkich pacjentów dla porównania grup PL i INF. Agregację danych przeprowadzono niezależnie od okresu obserwacji (łącznie dla 14 i 24 tyg.).

Wykres 61.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, Torii 2010)



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia poważnych infekcji wynosi 0,95 (95% CI: 0,09; 9,68) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p = 0,9636$). Wyniki testu nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Cochran $Q = 2,609244$ ($df = 1$) $p = 0,1062$.

7.1.7.18. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach *EXPRESS*, *EXPRESS II* i *Torii 2010* przedstawione zostały dane dotyczące wystąpienia u chorych reakcji w miejscu wstrzyknięcia interwencji/placebo w okresie obserwacji równym odpowiednio 24, 14 i 14 tygodni. Autorzy pierwszego badania definiują reakcje w miejscu wstrzyknięcia jako AEs występujące podczas lub w czasie pierwszej godziny po ukończeniu iniekcji leku. Autorzy pozostałych dwóch prób definiują analizowany punkt końcowy jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W większości przypadków opisywany punkt końcowy występował w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego (*EXPRESS II*).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 181.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ≥ 1 reakcje w miejscu wstrzyknięcia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	38 (3,0)
	PL		76	7 (2,0)
<i>EXPRESS II**</i> (II A)	INF	14 tyg.	314	30 (9,6)
	PL		207	12 (5,8)
<i>Torii 2010***</i> (II A)	INF	14 tyg.	35	3 (8,6)
	PL		19	1 (5,3)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej;

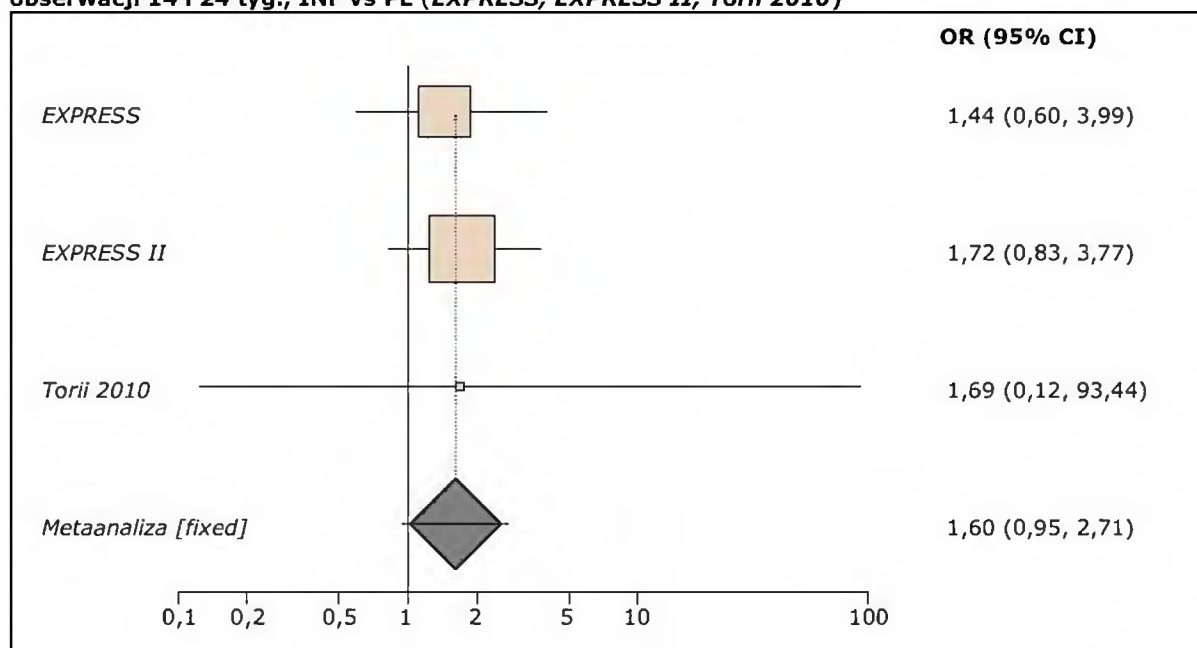
***AEs, które wystąpiły u $\geq 2,9\%$ populacji badanej

Większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu iniekcji zaobserwowano w grupie przyjmującej infliksymab (3% - 9,6%) w porównaniu do grupy referencyjnej (2% - 5,8%) w okresie obserwacji do 24 tyg. Warto dodać, iż w grupie pacjentów leczonych aktywną interwencją odnotowano jeden przypadek poważnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia w tym samym okresie obserwacji, która prowadziła do przerwania badania przez tego chorego (*Torii 2010*).

Poniżej na wykresie pokazano wykonaną metaanalizę danych odnośnie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pochodzących z analizowanych prób łącznie dla dwóch okresów obserwacji: 14 i 24 tygodnie dla porównania dwóch grup terapeutycznych.

Wykres 62.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji do 24 tyg. wynosi 1,60 (95% CI: 0,95; 2,71) nie wykazuje istotności statystycznej ($p = 0,0976$). Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,100096 ($df = 2$), $p = 0,9512$, Cochran Q = 0,100034 ($df = 2$), $p = 0,9512$.

7.1.7.19. Świąd

Ocenianym w dwóch eksperymentach punktem końcowym było wystąpienie świądu u pacjentów w 14-tygodniowym (*EXPRESS II*) oraz 24-tygodniowym (*EXPRESS*) okresie obserwacji.

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w analizowanych okresach obserwacji wystąpił świąd w dwóch ocenianych grupach terapeutycznych.

Tabela 182.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił świąd – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*, *EXPRESS II*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	22 (7,0)
	PL		76	5 (7,0)
<i>EXPRESS II**</i> (II A)	INF	14 tyg.	314	9 (2,9)
	PL		207	9 (4,3)

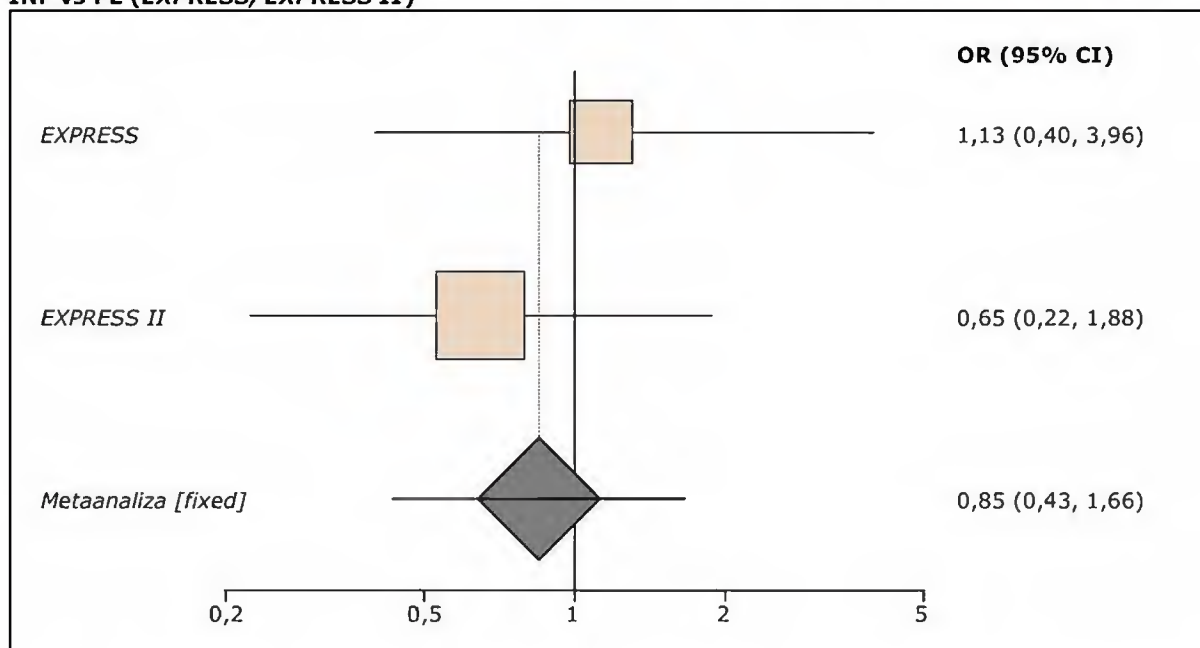
*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

**AEs, które wystąpiły u $\geq 3\%$ populacji badanej.

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można wnioskować, że stosunkowo niskie odsetki pacjentów ($< 8\%$), u których wystąpił świąd odnotowano w obu grupach terapeutycznych, przy czym odsetki te były takie same (7%) w badaniu *EXPRESS*, natomiast nieznacznie niższe w grupie INF w porównaniu z PL w badaniu *EXPRESS II* (2,9% vs 4,3%).

Poniżej na wykresie przedstawiono wykonaną metaanalizę danych odnośnie wystąpienia świądu, pochodzących z analizowanych prób łącznie dla obu okresów obserwacji: 14 i 24 tygodnie i porównujących dwie grupy terapeutyczne.

Wykres 63.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji do 24 tyg. wynosi 0,85 (95% CI: 0,43; 1,66) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p = 0,764$). Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,630016 ($df = 1$), $p = 0,4273$, Cochran Q = 0,626448 ($df = 1$), $p = 0,4287$.

7.1.7.20. Ból pleców

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból pleców w 14 tyg. leczenia przedstawiono jedynie w eksperymencie *Torii 2010*.

Poniżej w tabeli zestawiono dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 183.
Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił ból pleców wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (*Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
<i>Torii 2010*</i> (II A)	INF	14 tyg.	35	1 (2,9)	4,68 (0,08; 283,46) [^]
	PL		19	0 (0,0)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF;

[^]Obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia bólu pleców u pacjentów w okresie obserwacji równym 14 tygodni wynosi 4,68 (95% CI: 0,08; 283,46). Otrzymany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

7.1.7.21. Biegunka

Jedynie w badaniu *Torii 2010* autorzy analizowali działanie niepożądane jakim jest wystąpienie biegunki wśród pacjentów w okresie obserwacji równym 14 tyg.

Poniżej w tabeli zebrano dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 184.

Liczby i odsetki chorych, u których wystąpiła biegunka wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (*Torii 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
<i>Torii 2010*</i> (II A)	INF	14 tyg.	35	1 (2,9)	0,25 (0,004; 5,26)
	PL		19	2 (10,5)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie leczonych infliksymabem i/lub wszystkich pacjentów (włącznie z tymi po zmianie leczenia z PL na INF – nie zawarte w niniejszej analizie), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę INF;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zaobserwowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w grupie PL w 14 tyg. okresie obserwacji i leczenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 0,25 (95% CI: 0,004; 5,26) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.7.22. Nowotwory

Autorzy niniejszego raportu odnaleźli również dane dotyczące wystąpienia nowotworów wśród pacjentów w 24-tygodniowym okresie obserwacji (*EXPRESS*). Wśród odnotowanych przypadków 2 stanowiły raka kolczystokomórkowego skóry, a jeden przypadek raka podstawnokomórkowego.

Szczegółowe dane odnośnie ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 185.

Liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły nowotwory wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 24 tyg., INF vs PL (*EXPRESS*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Nowotwory ogółem					
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	3 (1,0)	3,53 (0,21; 59,24) [^]
	PL		76	0 (0,0)	
Rak kolczystokomórkowy skóry					
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	2 (1,0)	3,52 (0,11; 110,75) [^]
	PL		76	0 (0,0)	
Rak podstawnokomórkowy					
<i>EXPRESS*</i> (II A)	INF	24 tyg.	298	1 (0,3)	0,77 (0,01; ∞) ^{^^}
	PL		76	0 (0,0)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

[^]Obliczono metodą Peto;

Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia nowotworów ogółem wśród pacjentów w okresie obserwacji równym 24 tygodnie wynosi 1,81 (95% CI: 0,10; ∞)

W próbie *EXPRESS II* zawarto informacje, iż 12 pacjentów leczonych infliksymabem (zarówno w dawce 3 mg/kg jak i 5 mg/kg) zachorowało na nowotwory, (wśród których wyróżniono: rak piersi, gruczolakorak jajowodu u pacjentki po menopauzie, rak kolczystokomórkowy skóry, i raki podstawnokomórkowe) w okresie do 50 tygodnia trwania badania. Natomiast nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu w grupie leczonych placebo podczas fazy początkowej badania.

W badaniu *Torii 2010* autorzy informują jedynie, że wystąpił 1 przypadek raka gruczołu ślinowego u pacjenta, który przed przystąpieniem do badania miał łagodnego gruczolaka wielopostaciowego ślinianek podżuchwowych. Nie zaobserwowano jednak zmian objawów przedmiotowych i podmiotowych nowotworu po terapii infliksymabem (3 dawki).

7.2. Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z infliksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

Analizę efektywności omawianych interwencji przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania etanerceptu z placebo, na podstawie siedmiu badań z randomizacją oraz infliksymabu z placebo, na podstawie czterech badań z randomizacją. Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera.

W celu przeprowadzenia analizy pośredniej porównującej skuteczność kliniczną etanerceptu z adalimumabem zestawiono wyniki analiz efektywności klinicznej etanerceptu z placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012) oraz adalimumabu z placebo (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego.

7.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Wiarygodność badań włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali Jadad. Wszystkie publikacje uzyskały zbliżoną liczbę punktów (4 - 5 pkt). We wszystkich próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie, natomiast pacjenci przydzielani byli do poszczególnych grup terapeutycznych na drodze randomizacji. Znaczące różnice w metodologii omawianych badań dotyczą okresu obserwacji, co może istotnie zaburzyć wyniki analizy pośredniej. W związku z powyższym, autorzy niniejszego raportu dokonali analizy pośredniej etanerceptu z infliksymabem odrębnie dla dwóch okresów obserwacji: do 12 tygodni oraz dla 24 tygodni (analiza skuteczności). Natomiast przy ocenie bezpieczeństwa zastosowanych terapii agregacji danych dokonano bez uwzględnienia zastosowanych okresów obserwacji, łącznie dla 12, 14, i 24 tyg. obserwacji.

7.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Poniżej przedstawiona została zsumowana charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badań porównujących etanercept z placebo oraz infliksymab z placebo. W tym celu obliczono średnią ważoną poszczególnych parametrów, ważoną liczebnością populacji.

Poniższa tabela przedstawia łączną charakterystykę wyjściową populacji ocenianych w przeprowadzonych porównaniach bezpośrednich.

Tabela 186.
Charakterystyka wyjściowa uczestników wszystkich badań analizowanych w porównaniach bezpośrednich etanercept (ETA) vs placebo (PL) oraz infliksymab (INF) vs placebo (PL) i włączonych do porównania pośredniego etanercept vs infliksymab

Parametr	ETA vs PL 8 badań				INF vs PL 4 badania	
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	PL	INF	PL
Liczba pacjentów, N	415	1011	96	969	749	355
Odsetek mężczyzn, %	64,82	64,88	61,5	68,31	67,56	70,42
Odsetek kobiet, %	35,18	35,65	38,5	31,69	32,44	29,58
Średni wiek w latach	45,78*	44,64*	45,9*	45,00*	43,75*	44,18*
Średni czas trwania łuszczycy, w latach	20,87*	18,62*	19,3*	18,47*	18,84*	17,25*
Średnia liczba punktów w skali PASI	18,69*	18,55*	21,4*	18,31*	22,18*	21,39*
Średnia wartość BSA w %	28,75*	26,45*	26,5*	26,51*	32,11*	31,05*
Średnia wartość wskaźnika jakości życia DLQI	12,04*	11,70*	13,2*	12,56*	12,89*	12,81*

*Średnia ważona liczebnością populacji (nie uwzględniono parametrów podanych w postaci median z badania SPIRIT)

Do analizy włączono ogółem 1522 osób po stronie etanerceptu vs 969 osób po stronie placebo oraz 749 pacjentów po stronie infliksymabu vs 355 pacjentów w grupie placebo. Odsetek mężczyzn we wszystkich włączonych badaniach wahał się w granicy od 61,5% do prawie 70,5%. W eksperymentach uczestniczyli pacjenci w wieku średnio ok. 44 do 46 lat z łuszczycą trwającą średnio od ponad 17 do prawie 21 lat. U pacjentów tych określono na wyjściu średnie wartości liczby punktów w skali PASI, BSA oraz wskaźnika DLQI, które wahały się w granicach odpowiednio: 18,31 – 22,18 pkt, 26,5 – 32,11% oraz 11,7 – 13,2. Analizując powyższe dane, można stwierdzić, iż populacje pacjentów włączonych do porównywanych schematów terapeutycznych były zbliżone pod względem przedstawionych charakterystyk wyjściowych.

Tabela 187.
Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania badania (etanercept vs infliksymab)

Lek	Badanie	Leki dozwolone	Leki zabronione*
Etanercept	Gottlieb 2003 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane preparaty, w stabilnych dawkach, takie jak glikokortykosteroidy o niskiej mocy oraz oparte na dziegciu szampony. Powyższe leki mogły być stosowane jedynie na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane na skórę rąk i stóp.
	Leonardi 2003 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	Papp 2005 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin; Miejscowo stosowane preparaty zawierające smołę, emulsje niesteroidowe. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	Tyring 2006 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	van de Kerkhof 2008 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane w innych miejscach także na skórę rąk i stóp.
	Gottlieb 2011 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	Strober 2011 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	Bagel 2012 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, o niskiej lub średniej mocy na skórę pach i pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
Infliksymab	SPIRIT (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Środki nawilżające oraz szampony zawierające dziegieć lub kwas salicyłowy 	<ul style="list-style-type: none"> Inne leki na łuszczycę (fototerapia, leczenie miejscowe lub systemowe)
	EXPRESS (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działający 2,5% hydrokortyzon lub jego ekwiwalent stosowany na twarzy oraz w okolicach pachwin lub stosowanie obydwu po 10 tyg. leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Inne terapie na łuszczycę (leczenie miejscowe lub systemowe, fototerapia); Leczenie towarzyszące za pomocą fototerapii lub leczenia systemowego, mające wpływ na przebieg łuszczycy do 50 tyg. obserwacji
	EXPRESS II (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo działające glikokortykosteroidy o niskiej sile działania stosowane na twarzy oraz w okolicach pachwin po 10 tyg. badania, stabilne dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia miejscowa, fototerapia bądź terapia systemowa na łuszczycę, leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

*Uzupełniające informacje odnośnie leczenia zabronionego można odnaleźć w kryteriach włączenia i wykluczenia pacjentów z badania

Informacje dotyczące leków dozwolonych oraz zabronionych w czasie leczenia etanerceptem oraz infliksymabem są niepełne. Można jednak zauważyć, że stosowanie innych leków na łuszczycę,

w tym fototerapii, leczenia systemowego lub miejscowego (wysokie dawki) stanowią kryterium wykluczenia, natomiast leki miejscowo działające (w niskich dawkach), takie jak glikokortykosteroidy stosowane w okolicach głowy, twarzy, pach i pachwin były dozwolone w większości analizowanych badań.

7.2.3. Skuteczność kliniczna

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano skuteczność etanerceptu w dawkach 25 mg 2 razy w tygodniu, 50 mg 2 razy w tygodniu oraz 50 mg raz w tygodniu vs infliksymab w dawce 5 mg/kg. Dokonano odrębnej analizy dla dwóch okresów obserwacji: obejmującej krótki okres obserwacji 10 – 12 tygodni oraz dłuższy trwający 24 tygodnie.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 188.
Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu (dane dichotomiczne – iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, OR)

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50 mg	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
PASI 50	12,59 (8,78; 18,04)	24,84 (14,62; 42,23)	23,10 (7,25; 94,38)	98,98 (49,47; 198,05)	0,13 (0,06; 0,28)	0,25 (0,11; 0,60)	0,23 (0,05; 1,00)	IS	IS	IS^
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 50	23,21 (7,77; 73,4)	bd	bd	127,54 (45,66; 426,73)	0,18 (0,04; 0,89)	bd	bd	IS	bd	bd
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
PASI 75	15,62 (8,66; 28,17)	19,28 (13,71; 27,11)	27,00 (4,15; 1119,52)	154,89 (75,53; 317,66)	0,10 (0,04; 0,26)	0,124 (0,056; 0,276)	0,17 (0,01; 3,14)	IS	IS	NS
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 75	22,20 (5,90; 120,33)	bd	bd	114,27 (34,72; 579,25)	0,19 (0,03; 1,53)	bd	bd	NS	bd	bd
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
PASI 90	22,49 (5,39; 93,84)	18,96 (10,32; 34,82)	7,05 (0,99; 306,07)	122,61 (38,66; 388,91)	0,18 (0,03; 1,15)	0,155 (0,042; 0,570)	0,06 (0,003; 1,26)	NS	IS	NS
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 90	30,49 (3,14; ∞)*	bd	bd	106,4 (17,8; 4282,8)	0,29 (0,00; ∞)	bd	bd	NS	bd	bd

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50 mg	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
Odpowiedź w skali PGA	13,33 (7,62; 23,31)	21,79 (13,86; 34,26)	13,80 (3,21; 122,66)	99,16 (38,01; 258,67) ⁶	0,13 (0,04; 0,41)	0,22 (0,076; 0,634)	0,14 (0,02; 1,09)	IS	IS	NS
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
Jakość życia wg DLQI (wynik „0”)	bd	7,54 (2,67; 21,31)	2,29 (0,87; 6,78) ^{**}	45,23 (18,57; 110,15)	bd	0,17 (0,04; 0,66)	0,05 (0,01; 0,20)	bd	IS	IS
okres obserwacji: 10–12 tygodni										
Jakość życia wg DLQI (obniżenie o ≥ 5 pkt)	7,42 (4,62; 11,93) ^{^^}	9,75 (5,97; 15,97) ^{^^}	7,62 (3,24; 18,27)	11,3 (2,0; 68,2)	0,66 (0,11; 4,08)	0,86 (0,14; 5,39)	0,67 (0,09; 4,81)	NS	NS	NS

*Obliczono metodą Peto;

⁶Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych;

[^]Na pograniczu istotności statystycznej;

^{^^}Analizowany punkt końcowy dotyczył spadku ≥ 5 lub wynik „0”;

^{**}Analizowany punkt końcowy dotyczył uzyskania wyniku „0” lub „1” na skali DLQI

⁶Stwierdzona heterogeniczność wyniku (*random*)

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Tabela 189.
Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu (dane ciągłe – różnice średnich zmian punktu końcowego, WMD/MD)

Punkt końcowy	ETA vs PL WMD/MD (95% CI)			INF vs PL WMD/MD (95% CI)	ETA vs INF WMD/MD (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50 mg	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
czas obserwacji: 10–12 tygodni										
Procentowa poprawa w skali PASI	38,6 (31,3; 45,9)	50,2 (43,3; 57,1)	bd	79,4 (73,5; 85,3)	-40,80 (-50,19; -31,41)	-29,20 (-38,28; -20,12)	bd	IS	IS	bd
czas obserwacji: 24 tygodnie										
Procentowa poprawa w skali PASI	66,0 (50,3; 81,7)	bd	bd	79,5 (72,2; 86,8)	-13,50 (-30,81; 3,81)	bd	bd	NS	bd	bd
czas obserwacji: 10–12 tygodni										
Procentowa poprawa w skali DLQI	39,9 (27,87; 51,93)	47,73 (41,60; 53,85)	bd	63,5 (51,9; 75,1)	-23,6 (-40,31; -6,89)	-15,77 (-28,89; 2,65)	bd	IS	IS	bd

Z uwagi na brak danych lub odmienne przedstawienie wyników w analizach bezpośrednich, niemożliwe było uwzględnienie wszystkich punktów końcowych w ocenie pośredniej. W pośredniej analizie etanercept vs infliksymab w powyższej tabeli nie uwzględniono z wyżej wymienionych powodów następujących punktów końcowych: procentowej poprawy w skali PGA oraz PtGA, odpowiedzi w skali PtGA, oceny świądu skóry określonej przez pacjenta, procentowej poprawy w skali BSA oraz oceny jakości życia w skalach HAM-D, BDI, FACIT-F, EQ-5D oraz SF-36. Jeśli chodzi o ostatni wymieniony punkt końcowy dotyczący oceny jakości życia w skali SF-36, wyniki zostały zinterpretowane opisowo poniżej, ze względu na brak danych do przeprowadzenia analizy statystycznej.

W interpretacji wyników analizy uwzględniającej okres obserwacji (10–12 oraz 24 tyg.) należy wziąć pod uwagę rozbieżności w protokołach dotyczące możliwości stosowania terapii towarzyszących.

Wyniki opisujące co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry wg skali PASI uznano za najbardziej adekwatne punkty końcowe w pośredniej analizie porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu. Przeprowadzona metodą pośrednią analiza porównawcza w okresie obserwacji trwającym do 12 tyg. wykazała, iż infliksymab w dawce 5 mg/kg jest skuteczniejszy w porównaniu do etanerceptu bez względu na dawkę (25 mg/2 razy tyg., 50 mg/2 razy tyg. oraz 50 mg/1 raz tyg.) w ocenie punktu końcowego PASI 50, przy czym dla ETA w dawce 50 mg/tydz. Uzyskany wynik jest na pograniczu istotności statystycznej.

Również w 12-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść etanerceptu w ocenie PASI 75 (dla ETA 2x50 oraz ETA 2x25) i PASI 90 (dla ETA 2x25).

W ocenie PASI 75, jak i procentowej poprawy w skali PASI wykazano większą skuteczność infliksymabu w krótkim okresie obserwacji (dla ETA 2x25 oraz ETA 2x50). Jednakże w ocenie PASI 75 dla dawki ETA 50 (oba okresy obserwacji), a także w ocenie PASI 90 (dla dawki ETA 2x25) w 24-tygodniowym okresie leczenia nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

W okresie obserwacji równym 12 tyg. szansa uzyskania przez pacjentów odpowiedzi w skali PGA („cleared” lub „minimal” lub „excellent”) w grupie etanerceptu stanowi 13%, 22% i 14% analogicznej szansy w grupie komparatora odpowiednio dla dawek: ETA 2x25, ETA 2x50 oraz ETA 50. Pierwsze dwa wyniki są znamienne statystycznie na korzyść infliksymabu.

W ocenie jakości życia w skali DLQI zarówno wyniki przedstawione jako procentowa poprawa, jak i uzyskanie „0” punktów na skali DLQI wykazały istotność statystyczną na niekorzyść analizowanej interwencji jaką był etanercept. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej.

W ocenie jakości życia w skali SF-36 nie można przeprowadzić obliczeń statystycznych porównujących etanercept z infliksymabem, ze względu na brak danych odnośnie odchyłeń standardowych średniej liczby punktów w skalach PCS i MCS uzyskanych u pacjentów leczonych etanerceptem i placebo. Jednakże zarówno w porównaniu bezpośrednim ETA vs PL (w 12 tyg. okresie obserwacji) jak i porównaniu INF vs PL (oceniane w 10 i 24 tyg.) uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanych interwencji świadczące o korzystniejszym profilu jakości życia pacjentów poddanych terapii etanerceptem oraz infliksymabem.

Podsumowując, dla krótkiego okresu obserwacji (10 – 12 tygodni) przeprowadzona analiza pośrednia wykazała większą skuteczność infliksymabu nad etanerceptem, przy czym pamiętać należy o ograniczonej wiarygodności powyższych wyników. Natomiast dla długiego okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. można wnioskować o podobnej skuteczności obu ocenianych terapii (brak różnic znamiennej statystycznie).

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

7.2.4. Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano bezpieczeństwo etanerceptu w dawkach 25 mg/2 razy na tydz., 50 mg/2 razy na tydz. oraz 50 mg/tydz. vs infliksymab w 5 mg/tyd. Dokonano łącznej analizy statystycznej, niezależnie od zastosowanego okresu obserwacji (łącznie dla 12, 14 oraz 24 tyg. obserwacji).

Tabela 190.
Wyniki pośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo stosowania etanerceptu i infliksymabu

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Rezygnacja z leczenia ogółem	0,13 (0,02; 0,72)	0,49 (0,29; 0,81)	0,24 (0,07; 0,80)	0,56 (0,35; 0,90)	0,23 (0,04; 1,48)	0,88 (0,44; 1,76)	0,43 (0,12; 1,58)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	0,60 (0,19; 1,86)	1,39 (0,54; 3,58)#	0,46 (0,06; 3,62)	1,73 (0,78; 3,84)	0,35 (0,09; 1,40)	0,80 (0,23; 2,77)	0,27 (0,03; 2,40)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	0,09 (0,03; 0,22)	0,24 (0,01; 2,51)	0,22 (0,02; 1,65)	0,18 (0,02; 1,75) ^a	0,50 (0,04; 5,78)	1,33 (0,04; 46,61)	0,22 (0,05; 28,27)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Działania niepożądane	1,19 (0,85; 1,65)	1,22 (0,86; 1,74)	bd	2,21 (1,12; 4,34) ^a	0,54 (0,25; 1,15)	0,55 (0,26; 1,18)	bd	NS	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Poważne działania niepożądane	0,96 (0,07; 13,74)	1,04 (0,37; 2,95)	bd	1,42 (0,62; 3,25)	0,68 (0,04; 10,75)	0,73 (0,19; 2,76)	bd	NS	NS	bd

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z Infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Infekcje górnych dróg oddechowych	1,12 (0,75; 1,66)	0,92 (0,85; 1,30) ^a	0,85 (0,24; 3,44)	0,96 (0,63; 1,44)	1,17 (0,66; 2,07)	0,96 (0,60; 1,53)	0,89 (0,22; 3,57)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Ból głowy	1,61 (1,02; 2,56)	1,29 (0,87; 1,92) ^a	7,05 (0,99; 306,07)	1,69 (1,03; 2,77)	0,95 (0,49; 1,87)	0,76 (0,41; 1,44)	4,17 (0,23; 76,52)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Zapalenie zatok obocznych nosa	2,77 (0,71; 10,75) ^a	2,62 (0,93; 7,39) ^a	0,23 (0,004; 4,61)	1,09 (0,06; 20,63) ^a	2,54 (0,10; 63,65)	2,40 (0,11; 53,28)	0,21 (0,002; 20,52)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Ból	0,96 (0,17; 5,46)	bd	1,45 (0,11; 77,88)	1,05 (0,53; 2,07)	0,91 (0,14; 5,90)	bd	1,38 (0,05; 39,41)	NS	bd	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Nadciśnienie tętnicze	2,00 (0,27; 22,86)	7,77 (0,15; 392,3)	0,30 (0,02; 2,79)	0,57 (0,17; 1,82)	3,51 (0,28; 43,44)	13,63 (0,22; 830,17)	0,53 (0,03; 8,14) ^{\$}	NS	bd	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Zmęczenie	1,24 (0,31; 5,24)	1,76 (0,73; 4,23) [#]	5,59 (0,44; ∞) ^{##}	2,23 (0,65; 11,83)	0,56 (0,07; 4,22)	0,79 (0,15; 4,30)	2,51 (0; ∞)	NS	NS	NS

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z Infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 12 - 14 tygodni										
Nudności	2,08 (0,29; 23,2)	0,82 (0,22; 3,10)	bd	0,99 (0,36; 2,84)	2,10 (0,19; 23,68)	0,83 (0,16; 4,44)	bd	NS	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Ból stawów	bd	1,17 (0,53; 2,55)	0,47 (0,03; 6,69)	1,84 (0,53; 9,91)	bd	0,64 (0,12; 3,35)	0,26 (0,01; 5,53)	bd	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Zapalenie nosogardła	bd	1,41 (0,86; 2,33)	2,47 (0,26; 119,50)	1,97 (1,12; 3,46)	bd	0,72 (0,34; 1,52)	1,25 (0,06; 28,30)	bd	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Infekcje	bd	1,35 (1,02; 1,77)	bd	1,46 (0,75; 2,82) ^a	bd	0,93 (0,45; 1,89)	bd	bd	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Poważne infekcje	bd	0,64 (0,03; 13,69) [#]	bd	0,95 (0,09; 9,68) [*]	bd	0,67 (0,01; 31,75)	bd	bd	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	2,86 (1,72; 4,74) [#]	3,67 (1,79; 7,54) ^{&}	9,00 (1,30; 385,65)	1,60 (0,95; 2,71)	1,79 (0,86; 3,71)	2,29 (0,94; 5,58)	5,63 (0,31; 101,63)	NS	NS	NS

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Świąd	bd	0,14 (0,01; 2,26)	1,79 (0,52; 7,92)	0,85 (0,43; 1,66)	bd	0,17 (0,01; 2,83)	2,11 (0,46; 9,63)	bd	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 14 tygodni										
Ból pleców	bd	bd	0,23 (0,003; 4,61)	4,68 (0,08; 283,46)*	bd	bd	0,05 (0,00; 11,93)	bd	bd	NS
okres obserwacji: 12 - 14 tygodni										
Biegunka	bd	bd	2,47 (0,26; 119,50)	0,25 (0,004; 5,26)	bd	bd	9,88 (0,09; 1109,50)	bd	bd	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Nowotwory	bd	2,61 (0,30; 22,81)#	bd	3,53 (0,21; 59,24)*	bd	0,74 (0,02; 25,91)	bd	bd	NS	bd
Rak kłczysto- komórkowy	bd	0,51 (0,03; 7,89)#	bd	3,52 (0,11; 110,75)*	bd	0,15 (0,002; 12,29)	bd	bd	NS	bd
Rak podstawno- komórkowy	bd	4,60 (0,24; 86,08)*	bd	0,77 (0,01; ∞)##	bd	5,97(0; ∞)	bd	bd	NS	bd

*Obliczono metodą Peto;

#Obliczono metodą M-H bez korekt pól zerowych;

##Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych;

^Na pograniczu istotności statystycznej;

§Dotyczy okresu obserwacji 12 - 14 tygodni;

^Stwierdzona heterogeniczność wyniku (random)

Przeprowadzona metodą Buchera analiza pośrednia porównująca bezpieczeństwo stosowania etanerceptu i infliksymabu oparta została o parametry częstości występowania poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia. Brak znamienności statystycznej we wszystkich analizowanych ilorazach szans, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z ADALIMUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem w terapii pacjentów z łuszczycą zwykłą wykonano porównanie pośrednie etanerceptu z adalimumabem poprzez wspólny komparator – placebo. W tym celu wykonano najpierw analizę bezpośrednią adalimumabu z placebo. W tej części raportu oceniano wyłącznie punkty odnalezione w badaniach włączonych do porównania etanerceptu z placebo.

8.1. Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej adalimumabu z placebo

8.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia (*CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*). Opracowania bezpośrednio porównują efektywność kliniczną adalimumabu z placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej). Włączone do analizy eksperymenty kliniczne były badaniami wielośrodkowymi z podwójnym zaślepieniem. Poniższa tabela zawiera zestawienie odnalezionych badań oraz opisujących je publikacji.

Tabela 191.
Zestawienie badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej adalimumabu z placebo (*CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Analiza ITT		Ocena w skali Jadad
					S	B	
CHAMPION (II A)	<i>Saurat 2008, Revicki 2008, Reich 2010, Saurat 2011</i>	28*	+	+ (2)	zachowana	mITT [§]	5
REVEAL (II A)	<i>Revicki 2007, Menter 2008, Menter 2010, Kimball 2011</i>	81**	+	+ (2)	zachowana ^{§§}	zachowana	5
Asahina 2010 (II A)	<i>Asahina 2010</i>	42***	+	+ (2)	zachowana	zachowana	4

S - skuteczność; B - bezpieczeństwo;

*Ośrodki zlokalizowane na terenie Europy i Kanady;

**67 ośrodków zlokalizowanych na terenie Stanów Zjednoczonych oraz 14 ośrodków na terenie Kanady;

***Ośrodki medyczne zlokalizowane jedynie na terenie Japonii;

[§]Pacjenci, którzy przyjęli, co najmniej 1 dawkę leku (nie uwzględniono 1 pacjenta w grupie ADA); zachowana jedynie w ocenie rezygnacji pacjentów z badania;

^{§§}Wyjątek stanowi globalna ocena choroby przez pacjenta oraz DLQI;

8.1.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W 3 podwójnie zaślepionych badaniach (podtyp II A) RCT (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*) efektywność kliniczną adalimumabu podawanego dożylnie w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co 2 tygodnie bezpośrednio porównywano z placebo w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia wszystkich włączonych do analizy badań uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy leczonej infliksymabem lub do grupy otrzymującej placebo.

Autorzy badania *CHAMPION* zastosowali randomizację centralną, (co sugeruje utajnienie kodu randomizacji) z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo schematu ze stratyfikacją według ośrodka badawczego (rozmiar bloku 4). Liczba pacjentów była przypisana centralnie poprzez system IVRS. W eksperymencie klinicznym *REVEAL* schemat randomizacji został opracowany przez departamenty zarządzania danymi. Przydział losowy następował również ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego, przy użyciu systemu IVRS. Nieco niższa wiarygodność badania fazy II/III *Asahina 2010* jest spowodowana tym, iż autorzy próby poza informacją o randomizacji do 4 grup terapeutycznych w proporcji 1:1:1:1, nie przedstawili jej opisu.

Pomimo, iż wszystkie badania są próbami klinicznymi z losowym przydziałem pacjentów do grup, informacje dotyczące utajenia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. W obserwacji *CHAMPION* podkreślono, że pacjenci, personel ośrodków badawczych oraz sponsor nie byli świadomi, do której z poszczególnych grup przydzielono pacjentów. Odtajniania kodu randomizacji wśród badaczy dokonywano tylko w sytuacjach wyjątkowych z medycznego punktu widzenia. Lek oraz analogicznie placebo podawano podskórnie w postaci sterylnego, pozbawionego konserwantów roztworu z ampułkostrzykawek. Analogicznie w badaniu *REVEAL* zaślepienie kodu randomizacji utrzymano do końca obserwacji. Ampułkostrzykawki z substancją aktywną oraz placebo, przeznaczone do samodzielnego użytku były oznaczone i pakowane jednakowo, by zachować zamaskowanie. Autorzy *Asahina 2010* opisują, iż zamaskowanie było realizowane poprzez użycie kartonów z dwoma fiolkami (ADA + ADA, ADA + PL lub PL + PL).

Pomiędzy badaniami występuje wyraźna różnica w wielkości próby włączonej do obserwacji klinicznej. W eksperymentach *CHAMPION* i *REVEAL* zachowano proporcję osób poddanych procesowi randomizacji w stosunku 2:1 (adalimumab vs placebo), natomiast w próbie *Asahina 2010* pacjentów zrandomizowano do tych grup w stosunku 1:1. W eksperymencie *CHAMPION* przy użyciu metod statystycznych oszacowano wielkość próby dla punktu końcowego PASI 75 po 16 tyg. (założenia: 62% odpowiedź w grupie ADA, 60% w grupie MTX oraz 4%

w grupie PL) na 250 osób, by z 95% siłą wykryć różnice pomiędzy grupami (grupa MTX nie jest przedmiotem niniejszej analizy). W badaniu wzięło udział odpowiednio 108 (ADA) i 53 (PL) uczestników. W eksperymencie *REVEAL* dla tego samego punktu końcowego i okresu obserwacji, wielkość próby oszacowano na 1200 osób (założenia: 62% odpowiedź w grupie ADA oraz 4% w grupie PL) by z ponad 99% mocą wykryć różnice pomiędzy grupami. Liczba pacjentów w eksperymencie *REVEAL* wynosiła w ramieniu adalimumabu 814 oraz w ramieniu placebo 398. Natomiast wielkość próby w badaniu *Asahina 2010* została obliczona (przy założeniu otrzymania 55% i 18% odpowiedzi PASI 75 odpowiednio w grupie adalimumabu (40 mg co 2 tyd. + 80 mg dawki początkowej) i placebo) na 40 pts w każdej z grup terapeutycznych, by z mocą 90% wykryć różnice pomiędzy grupami. W próbie tej uczestniczyło 43 pts w grupie ADA i 46 pts w grupie PL.

Między badaniami nie odnotowano różnic dotyczących czasu trwania fazy *double-blind*, dlatego też podczas dokonywania agregacji danych autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy włączonych badań. Jedynie w badaniu *Asahina 2010* przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dodatkowo dla 24 tyg. obserwacji, natomiast ocenę bezpieczeństwa jedynie dla całkowitego okresu obserwacji - do 24 tyg. (bez uwzględnienia danych na 16 tydzień obserwacji).

Wyniki dla analizy skuteczności zostały w omawianych eksperymentach zaprezentowane z zachowaniem analizy ITT (*intention-to-treat*), czyli wnioskowanie objęło wszystkich zrandomizowanych pacjentów (wyjątek stanowi globalna ocena choroby przez pacjenta oraz DLQI w obserwacji *REVEAL*). W analizie skuteczności w przypadku wartości utraconych, pacjentom przypisywano status „*non-responders*” (traktowany jako brak odpowiedzi na leczenie), jednak dla wartości ciągłych takich jak średnia zmiana procentowa w skali PASI posługiwano się w obu badaniach zasadą LOCF (*last observation carried forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja). Analizę bezpieczeństwa w badaniu *CHAMPION* przedstawiono przy użyciu podejścia zmodyfikowanej ITT (*modified intention-to-treat*) czyli dotyczącej uczestników badań, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Z opracowania *REVEAL* wynika, iż wszyscy zrandomizowani pacjenci rozpoczęli przyjmowanie leku, czyli, że analizę zgodną z protokołem ITT zachowano dla wszystkich wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania terapii.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Zdaniem autorów niniejszego raportu metodologia analizowanych badań jest prawidłowa. Wszystkie włączone badania cechuje wysoka wiarygodność oceniona w skali Jadad (od 4 do 5 punktów na maksymalnie 5 możliwych do zdobycia). Na 5 punktów wg Jadad ocenione zostały badania *CHAMPION* i *REVEAL*, natomiast próbę *Asahina 2010* oceniono na 4 punkty, gdyż autorzy publikacji nie przedstawili dokładnego opisu użytej metody randomizacji.

Podsumowując, nie odnotowano znaczącej heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

8.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wyłączenia w poszczególnych badaniach.

Tabela 192.

Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Kryteria	CHAMPION (II A)	REVEAL (II A)	Asahina 2010 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥ 18 roku życia; •Pisemna zgoda na udział w badaniu; •Łuszczycą plackowatą ≥ 1 roku, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; •Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca $> 10\%$ powierzchni ciała (BSA) oraz liczba punktów w skali PASI ≥ 10); •Aktywna postać łuszczycy pomimo leków stosowanych miejscowo; •Pacjenci ze wskazaniem do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej; •Odpowiedź na leczenia inhibitorami TNF lub metotreksatem była niewystarczająca. <p>Uwaga: Kobietom w wieku reprodukcyjnym i mężczyznom zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥ 18 roku życia; •Pisemna zgoda na udział w badaniu; •Klinicznie potwierdzona łuszczycą plackowatą ≥ 6 miesięcy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; •Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca $> 10\%$ powierzchni ciała (BSA), liczba punktów w skali PASI ≥ 12 oraz w ocenie choroby przez lekarza (PGA) przynajmniej umiarkowana ciężkość schorzenia w momencie wyjściowym). <p>Uwaga: Kobietom w wieku reprodukcyjnym zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥ 20 roku życia; •pisemna zgoda na udział w badaniu; •Klinicznie potwierdzona przewlekła łuszczycą plackowatą (umiarkowana do ciężkiej) od ≥ 6 m-cy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; •Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca $> 10\%$ powierzchni ciała (BSA), liczba punktów w skali PASI ≥ 12; <p>Uwaga: Po wykluczeniu ciąży kobietom w wieku reprodukcyjnym zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania.</p>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> •Potwierdzone utajone ognisko gruźlicze, gdy zastosowano w przeszłości udokumentowane leczenie profilaktyczne lub jeżeli rozpoczęto je przed przystąpieniem do interwencji zgodnej z protokołem badania; •Istotne klinicznie zaburzenia ze strony układu krwionośnego oraz krwi, nerek, wątroby (choroba lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych); •choroba demielinizacyjna; •nowotwór lub inne choroby limfoproliferacyjne (poza leczonym skutecznie rakiem płaskokomórkowym skóry/podstawokomórkowym z przerzutami i/lub rakiem umiejscowionym w szyjce macicy); •Obniżona odporność. 	<ul style="list-style-type: none"> •Potwierdzone utajone ognisko gruźlicze, gdy zastosowano w przeszłości udokumentowane leczenie profilaktyczne lub jeżeli rozpoczęto je przed przystąpieniem do interwencji zgodnej z protokołem badania; •Zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lekarskim mogące sugerować chorobę demielinizacyjną CUN; nowotwór lub inne choroby limfoproliferacyjne (z wyjątkiem leczonego skutecznie niebarwnikowego nowotworu skóry lub raka umiejscowionego w szyjce macicy). 	<ul style="list-style-type: none"> •Zastosowana w przeszłości terapia inhibitorami TNF, obecność innych aktywnych chorób skóry lub skórnych infekcji; •Zdiagnozowany systemowy toczek rumieniowaty, sklerodermię lub reumatoidalne zapalenie stawów; •Stwierdzone w wywiadzie: choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego, rak, chłoniaki, białaczka, gruźlica lub choroby limfoproliferacyjne; •Pacjenci z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność przeciwciał anty-HIV, zapalenie wątroby typu B, antygen powierzchniowy, przeciwciała anty-HCV, aktywna choroba infekcyjna lub immunosupresyjna lub nieprawidłowe wyniki krwi, prób wątrobowych lub nerkowych.

W omawianych badaniach kryteria kwalifikacji pacjentów były bardzo do siebie zbliżone. Do udziału w eksperymentach klinicznych zaproszono pacjentów pełnoletnich, z klinicznie potwierdzoną łuszczycą plackowatą o średniej lub mocno nasiloną postaci (obejmująca $> 10\%$ powierzchni ciała (BSA)).

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowych przedstawiono poniżej.

Tabela 193.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Parametr	CHAMPION (II A)		REVEAL (II A)		Asahina 2010 (II A)	
	ADA	PL	ADA	PL	ADA	PL
Liczba pacjentów, N	108 [^]	53	814	398	43	46
Liczba mężczyzn, n (%)	70 [^] (64,8)	35 [^] (66,0)	546 (67,1)	257 (64,6)	35 (81,4)	41 (89,1)
Rasa biała, n (%)	103 [^] (95,4)	49 [^] (92,5)	742 (91,2)	359 (90,2)	bd	bd
Średni wiek w latach (SD)	42,9 (12,6)	40,7 (11,4)	44,1 (13,2)	45,4 (13,4)	44,2 (14,32)	43,9 (10,75)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	6 [^] (5,6)	1 [^] (1,9)	bd	bd	bd	bd
Średnia masa ciała w kg (SD)	81,7 (20,0)	82,6 (19,9)	92,3 (23,0)	94,1 (23,0)	67,4 (9,94)	71,3 (15,28)
Średni czas trwania łuszczycy w latach (SD)	17,9 (10,1)	18,8 (8,7)	18,1 (11,91)	18,4 (11,94)	14,0 (7,36)	15,5 (8,83)
Średnia wartość BSA (zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi) w %, (SD)	33,6 (19,9)	28,4 (16,1)	25,8 (15,51)	25,6 (14,76)	48,3 (19,57)	46,7 (19,98)
BSA, n (%):						
• 10 – 29%	bd	bd	bd	bd	9 (20,9)	10 (21,7)
• 30 – 49%					14 (32,6)	17 (37,0)
• ≥ 50%					20 (46,5)	19 (41,3)
Średnia liczba punktów w skali PASI* (SD) [przedział]	20,2 (7,5) [10,4–52,9]	19,2 (6,9) [6,5–38,1]	19,0 (7,08)	18,8 (7,09)	30,24 (10,95)	29,10 (11,77)
Punkty PASI, n (%):						
• 12 – 19	bd	bd	bd	bd	10 (23,3)	14 (30,4)
• 20 – 29					11 (25,6)	13 (28,3)
• ≥ 30					22 (51,2)	19 (41,3)

Parametr	CHAMPION (II A)		REVEAL (II A)		Asahina 2010 (II A)	
	ADA	PL	ADA	PL	ADA	PL
Średnia wartość wskaźnika jakości życia DLQI** (SD)	11,8 (6,6)	11,7 (7,0)	11,3 (6,6)	11,4 (7,0)	8,5	8,4
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)	23 [^] (21,3)	11 [^] (20,8)	224 (27,5)	113 (28,4)	bd	bd
Globalna ocena nasilenia choroby (PGA), n (%):						
• bardzo poważna postać łuszczycy	9 [^] (8,4)	2 [^] (3,8)	51 (6,3)	23 (5,8)	11 (25,6)	8 (17,4)
• poważna (do umiarkowanej**) postać łuszczycy	46 [^] (43,0)	31 [^] (58,5)	346 (42,5)	155 (38,9)	24 (55,8)	25 (54,3)
• umiarkowana postać łuszczycy	52 [^] (47,7)	20 [^] (37,7)	417 (51,2)	220 (55,3)	8 (18,6)	13 (28,3)
Wcześniejsza terapia układowa i/lub fototerapia, n (%)	89 [^] (82,2)	98 [^] (90,4)	bd	bd	bd	bd
Leczenie łuszczycy w ostatnich 12 msc, n (%):						
• terapia miejscowa			618 (75,9)	290 (72,9)	bd	bd
• fototerapia			138 (17,0)	59 (14,8)	10 (23,3) [†]	19 (41,3) [†]
• niebiologiczne terapie ogólnoustrojowe/systemowe***	bd	bd	188 (23,1)	88 (22,1)	18 (41,9) [†]	17 (37,0) [†]
• biologiczne terapie ogólnoustrojowe			97 (11,9)	53 (13,3)	bd	bd
• laser			1 (0,1)	0	bd	bd

*Psoriasis Area and Severity Index: 0 – 72 (0 – brak choroby; 72 – ciężka postać łuszczycy);

**Odnosnie badania CHAMPION;

***Odnosnie badania Asahina 2010;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{^^}Jeden pacjent w grupie ADA przerwał badanie przed przyjęciem pierwszej dawki leku;

[†]Otrzymywane w przeciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania;

^{††}Jakość życia wyrażona w punktach od 0 do 30, przy czym niższa liczba punktów odpowiada lepszej jakości życia.

W porównywanych ramionach terapeutycznych obserwacji klinicznej *CHAMPION* nie zauważono wyraźnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów. W obu grupach średnia wieku wynosiła powyżej 40 lat, a odsetek mężczyzn około 65%. Średni czas trwania łuszczycy u pacjentów w poszczególnych grupach był do siebie zbliżony i wynosił około 18 lat. Zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi (BSA) stanowiło około 30%, natomiast łuszczycowe zapalenie stawów dotyczyło około 21% osób chorych. W skali PASI pacjenci osiąkali średnio około 20 punktów. Pewne odstępstwa pomiędzy grupami można zaobserwować jednak w globalnej ocenie nasilenia choroby (PGA), gdzie odsetki różnią się na niekorzyść grupy placebo w przypadku poważnej do umiarkowanej postaci łuszczycy (58,5% vs 43,0%).

W badaniu *REVEAL* wartości poszczególnych parametrów charakterystyki wyjściowej przyjmują analogiczne wartości jak w obserwacji klinicznej *CHAMPION*. Interwencją objęci zostali w większym odsetku mężczyźni (około 65%) i osoby po 40 r. ż. Średnia długość trwania łuszczycy wynosiła około 18 lat, natomiast średnia wartość BSA była równa około 25%. W skali PASI uczestnicy osiąkali średnio około 19 punktów, a łuszczycowe zapalenie stawów dotyczyło powyżej 27% w obu ramionach terapeutycznych. Odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach choroby w ocenie PGA oraz pod względem stosowania leczenia łuszczycy w ostatnich 12 miesięcy były zbliżone pomiędzy grupami.

W próbie *Asahina 2010* przedstawione dane wyjściowe pacjentów nie wykazują istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi prócz prawie 2 razy większego odsetka pacjentów w grupie PL leczonych wcześniej przy użyciu fototerapii w porównaniu z grupą ADA. Nieco wyższy odsetek mężczyzn (ponad 80%) odnotowano w porównaniu z eksperymentami *CHAMPION* i *REVEAL*. W porównaniu z tymi badaniami pacjenci mieli mniejszą masę ciała (około 70 kg). Średni czas trwania łuszczycy wynosił około 15 lat w obu grupach terapeutycznych. Jednak autorzy nie podali odsetka chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Średnia wartość BSA w badaniu *Asahina 2010* była wyższa na tle pozostałych badań (około 47% w obu grupach), przy czym u największego odsetka pacjentów – ponad 40% - odnotowano zajęcie powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe $\geq 50\%$. Również pacjenci charakteryzowali się wyższymi w porównaniu do innych prób wartościami średniej liczby punktów w skali PASI (ok. 30). Ocena pacjentów w skali PGA był zbliżona pomiędzy grupami, choć nieznacznie niższy i wyższy odsetek chorych z odpowiednio bardzo poważną i umiarkowaną postacią łuszczycy zarejestrowano w grupie PL w porównaniu do aktywnej interwencji (ADA).

8.1.4. Charakterystyka interwencji

W trzech włączonych badaniach (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*) pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej adalimumab lub placebo. Dodatkowo w badaniu *CHAMPION* pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy przyjmującej metotreksat, a w próbie *Asahina 2010* uwzględniono dwie dodatkowe grupy terapeutyczne: przyjmujące adalimumab w dawkach 40 mg co drugi tydzień oraz 80 mg co drugi tydzień (ww. terapie nie są przedmiotem niniejszej analizy ze względu na nieadekwatną interwencję lub dawkę ADA).

W poniższym opracowaniu uwzględniono, zatem ramiona terapeutyczne, w których dawka oraz sposób podawania adalimumabu były zgodne z aktualnymi wytycznymi. Zalecana jest dawka 80 mg

podawana podskórnie, jako dawka początkowa, a następnie po jednym tygodniu od podania dawki początkowej 40 mg podskórnie, co drugi tydzień. Po upływie 16 tygodni w przypadku braku odpowiedzi na leczenie rozważa się dalszą terapię analizowanym preparatem.

Przed przystąpieniem do omawianych eksperymentów klinicznych u pacjentów wykonano RTG klatki piersiowej oraz test tuberkulinowy PPD (w obserwacji *CHAMPION* odczyn skórny nie mógł ≥ 5 mm, po 48 h – 72 h od wstrzyknięcia antygenów) w celu wykluczenia utajonego ogniska gruźliczego. W próbie klinicznej *Asahina 2010* autorzy dodają, iż pacjenci z ujawnioną ostatnio gruźlicą mogli uczestniczyć w badaniu pod warunkiem rozpoczęcia leczenia profilaktycznego (izoniazyd 300 mg/d przez okres 9 m-cy) na 21 dni przed zapoczątkowaniem terapii adalimumabem/placebo.

W trakcie trwania badania *CHAMPION* nie dopuszczono zwiększania dawki przyjmowanych podskórnie leków. Pacjentom podawano suplement diety w postaci kwasu foliowego w dawce 5 mg/tydz. rozpoczynając 48 h od podania pierwszej dawki badanego leku.

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 194.
Charakterystyka interwencji (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Faza wash out	Faza double-blind
CHAMPION (II A)	ADA	80 mg w tyg. 0, a następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tyg. do 16 tyg.	podskórnie	do 12 tyg	16 tyg.
	PL				
REVEAL (II A)	ADA	80 mg w tyg. 0, następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tyg. do 15 tyg.	podskórnie	do 12 tyg.	16 tyg.
	PL				
Asahina 2010 (II A)	ADA	80 mg w tyg. 0, następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 2 tyg. do 24 tyg.^ ^	podskórnie	do 6 tyg.^	do 24 tyg.^ ^
	PL*				

^Dotyczyło fazy skryningowej;

^^W 16 tyg. leczenia wszyscy pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie mogli zachować dodatkowe leczenie zewnętrzne 3 klas (silne, średnie lub słabe) lub z witaminą D₃ bez ograniczeń co do miejsca aplikacji na ciele.

Do eksperymentu klinicznego *CHAMPION* pacjenci zostali przydzieleni na drodze randomizacji do 3 ramion terapeutycznych: 1) placebo (doustnie i s.c. zgodnie z zachowaniem maskowania metodą podwójnej imitacji względem pozostałych substancji aktywnych), 2) adalimumab s.c. 80 mg w tyg. 0 oraz następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tygodnia, oraz 3) metotreksat doustnie 7,5 mg – 25 mg raz w tyg. (nie jest przedmiotem analizy). Okres skryningu trwał do 28 dni, natomiast faza *wash-out* 2 tyg. w przypadku pacjentów, u których stosowano fototerapię lub terapię stosowane miejscowo, 4 tyg. w przypadku nie biologicznych terapii ogólnoustrojowych oraz 12 tyg. u pacjentów, którzy stosowali terapię lekami biologicznymi. W badaniu zaplanowano również 70-dniowy okres *follow-up*, w którym pacjenci mogli kontaktować się telefonicznie z badaczami w razie potrzeby.

Do badania *REVEAL* uczestnicy zostali przydzieleni na drodze randomizacji do 2 ramion terapeutycznych: 1) placebo (s.c. zgodnie z zachowaniem maskowania metodą podwójnej imitacji)

oraz 2) adalimumab s.c. 80 mg w tyg. 0 oraz następnie w tygodniu pierwszym 40 mg co 2 tyg. Okres skringingu trwał do 28 dni, natomiast faza *wash-out* 2 tyg. w przypadku stosowania fototerapii (UVB) lub terapii stosowanych miejscowo, 4 tyg. gdy prowadzono leczenie psoralenem wraz z fototerapią (PUVA) lub stosowano niebiologiczne terapie ogólnoustrojowe, 6 tyg. w przypadku stosowania efalizumabu oraz 12 tyg. w odniesieniu do innych terapii z użyciem leków biologicznych. Po 16 tyg. okresu fazy *double-blind* (faza A) pacjenci, którzy uzyskali poprawę stanu skóry \geq PASI 75, mogli opcjonalnie kontynuować udział w badaniu w 17 tygodniowej fazie *open-label* (faza B). Chorzy, którzy zdecydowali się na udział w fazie B, a w fazie A przyjmowali adalimumab, otrzymali na wstępie fazy B 80 mg substancji placebo (w 2 iniekcjach), natomiast pacjentom z grupy placebo w fazie A, podano 80 mg adalimumabu (w 2 iniekcjach). Pomiędzy 17, a 31 tyg. (łącznie długości badania), pacjenci przyjmowali 40 mg adalimumabu co 2 tyg. Pacjenci, którzy w 33 tyg. obserwacji uzyskali odpowiedź PASI 75 mogli przystąpić do 19-tygodniowej fazy C (część pacjentów przyjmowała w niej adalimumab, a część placebo). Natomiast pacjenci, którzy uzyskali poprawę stanu skóry $>$ PASI 50, ale mniej niż PASI 75, mogli kontynuować leczenie w fazie *open-label extension*. W przypadku pacjentów, którzy w fazie *double-blind* (faza A) nie uzyskali przynajmniej 75% poprawy stanu skóry w skali PASI, mogli kontynuować leczenie w fazie *open-label extension* i przyjmować 40 mg adalimumabu co 2 tyg.

W badaniu *Asahina 2010* pacjentów poddano procesowi randomizacji w proporcji 1:1:1:1 do następujących grup terapeutycznych: 1) adalimumab w dawce początkowej 80 mg (tyd. 0) oraz rozpoczynając od 2 tyg. 40 mg co 2 tyg., 2) placebo 0,8 ml, 3) adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg., 4) adalimumab w dawce 80 mg co 2 tyg. (dwa ostatnie schematy dawkowania nie są zgodne z zaleceniami i nie zostały uwzględnione w raporcie). Wszystkie interwencje terapeutyczne podawane były przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci dwóch podskórnych iniekcji (w 2 miejscach na ciele: brzuch (preferowane), ramię lub udo) rozpoczynając od tygodnia 0 aż do 24. Okres skringingu trwał do 6 tyg., natomiast faza *double-blind* 24 tyg. okresu leczenia. Okres *wash out* wynosił co najmniej 14 dni dla leczenia zewnętrznego (silne, bardzo silne i najsilniejsze kortykosteroidy lub analogi witaminy D), 14 dni w przypadku fototerapii (zewnętrznego PUVA lub UVB) oraz 28 dni w przypadku terapii systemowej (cyklosporyna, retinoidy, metotreksat, takrolimus, azatiopryna, hydroksyurea, sulfasalazyna, glikokortykoidy) oraz doustnego PUVA. W 16 tyg. leczenia wszyscy pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie (PASI zmiana od wartości wyjściowej $<$ 50%) mogli zachować leczenie z leczeniem zewnętrznym 3 klas (silne, średnie lub słabe) lub witaminą D3 bez ograniczeń co do miejsca aplikacji na ciele. Po ukończeniu badania pacjenci mogli wziąć udział w 28-tyg. badaniu *extension*, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali terapię adalimumabem.

Podsumowując, we wszystkich badaniach analizowana interwencja była podawana w tych samych dawkach, lecz w badaniu *Asahina 2010* dawka adalimumabu 40 mg podawana po początkowej dawce 80 mg jest podawana w 2 tygodniu, a nie w pierwszym tygodniu, co stanowi niewielkie odstępstwo od zaleceń dawkowania tego leku.

W poniższej tabeli zestawiono wykaz terapii i leków, których stosowanie podczas trwania badania było dozwolone.

Tabela 195.
Zestawienie terapii i leków dozwolonych podczas trwania eksperymentu (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Leki dozwolone
CHAMPION (II A)	<ul style="list-style-type: none"> • Szampony nie zawierające glikokortykosteroidów; łagodne, niepodrażniające substancje działające zmiękczająco; • Glikokortykosteroidy – słabo działające, stosowane miejscowo na dłoniach, spodzie stóp, twarzy, pod pierściami oraz pod pachami (nie krócej niż na 24h przed wizytami kontrolnymi w czasie badania).
REVEAL (II A)	<ul style="list-style-type: none"> • Glikokortykosteroidy – słabo i umiarkowanie silnie działające, stosowane miejscowo na dłoniach, spodzie stóp, twarzy oraz na zgięciach.
Asahina 2010 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> • Łagodne lub umiarkowane kortykosteroidy stosowane zewnętrznie do twarzy, dłoni, stóp, głowy oraz pachwin.

We wszystkich analizowanych eksperymentach dozwolone było stosowanie (gliko) kortykosteroidów o słabym i/lub umiarkowanym działaniu, które można było stosować miejscowo na skórze głowy, twarzy, dłoni i stóp oraz na zgięciach skóry. Dodatkowo w badaniu *CHAMPION* autorzy opisują, że podczas leczenia łuszczycy można było stosować łagodne szampony nie zawierające glikokortykosteroidów.

8.1.5. Opis heterogeniczności klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 3 wielośrodkowe, prospektywne badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (*CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*).

Na podstawie powyższych badań analiza skuteczności objęła ogółem 965 pacjentów po stronie interwencji adalimumabem (ADA) oraz 497 pacjentów po stronie placebo (PL). Analiza ocen wyjściowych pozwala sądzić, że charakterystyki pacjentów włączonych do analizy są do siebie zbliżone. Do udziału w badaniu zaproszono pacjentów dorosłych leczonych na łuszczycę zwykłą (plackowatą) trwającą co najmniej 6 miesięcy (*REVEAL, Asahina 2010*) lub co najmniej 1 rok (*CHAMPION*), jednak we wszystkich badaniach wymagano stabilnej postaci choroby w ostatnich 2 miesiącach. Stopień zajęcia powierzchni ciała u uczestników powinien był wynosić co najmniej 10%, a liczba punktów w skali PASI co najmniej 10 (*CHAMPION*) lub co najmniej 12 (*REVEAL, Asahina 2010*). W obserwacji *REVEAL* podkreślono także, że w zaopiniowaniu choroby przez lekarza (PGA) musi zostać ona oceniona jako schorzenie o przynajmniej umiarkowanym nasileniu. Natomiast w obserwacji *CHAMPION* spośród warunków niezbędnych do uczestnictwa w eksperymencie uwzględniono aktywną postać choroby pomimo stosowania leków o działaniu miejscowym, wskazanie do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii oraz wystąpienie niewystarczającej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF lub metotreksatem. We wszystkich analizowanych badaniach kobietom (w obserwacji *CHAMPION* również mężczyznom) w wieku reprodukcyjnym zalecono stosowanie antykoncepcji w okresie obserwacji klinicznej.

Zaobserwowano natomiast niewielkie różnice w kryteriach wyłączenia pacjentów z poszczególnych eksperymentów. W przypadku kryteriów wykluczenia w protokołach badań przewidziano wystąpienie potwierdzonych klinicznie utajonych ognisk gruczliczych (leczonych w przeszłości lub

w momencie przystępowania do badania klinicznego). Przeciwwskazanie stanowiły również nowotwory lub inne choroby limfoproliferacyjne (z pewnymi wyjątkami) oraz choroba demielinizacyjna (jak również w badaniu *REVEAL* zaburzenia mogące sugerować jej występowanie). Dodatkowo z obserwacji klinicznych *CHAMPION* i *Asahina 2010* wykluczono pacjentów z obniżoną odpornością oraz tych, u których występowały istotne klinicznie zaburzenia ze strony układu krwionośnego oraz krwi, nerek, wątroby. Również zastosowana w przeszłości terapia inhibitorami TNF, obecność innych aktywnych chorób skóry lub skórnych infekcji oraz zdiagnozowany systemowy toczeń rumieniowaty, sklerodermia lub reumatoidalne zapalenie stawów stanowiły kryterium wykluczenia kandydatów w próbie *Asahina 2010*.

Analizowane publikacje różniły się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Różnice te nie zakłócały jednak interpretacji wyników otrzymanych na drodze metaanalizy. Do prób włączono osoby w podobnym wieku (około 40 - 45 lat) oraz z podobnym czasem trwania choroby (około 14 - 19 lat). Pacjenci z badania *Asahina 2010* uzyskali na wyjściu wyższą średnią punktów w skali PASI (około 29 - 30 punktów) w porównaniu do chorych uczestniczących w pozostałych badaniach (ok. 19 - 20 punktów). Można również zauważyć niewielkie różnice pomiędzy badaniami w średniej procentowej wartości zajęcia ciała zmianami łuszczycowymi (BSA). Pacjentów z największym BSA odnaleziono w próbie *Asahina 2010* (ok. 47 do 48%), średnim w eksperymencie *CHAMPION* (ponad 28 do prawie 34%), a najmniejszym w eksperymencie *REVEAL* (średnio 25,7% dla obu grup). Również wartości liczby punktów w skali DLQI oceniającej jakość życia pacjentów, odbiegały nieco od siebie w badaniach *Asahina 2010* (8,4 - 8,5), a pozostałymi badaniami (11,3 - 11,8). Świadczy to, o podobnym stanie fizycznym, emocjonalnym oraz psychicznym uwzględnionych w dwóch badaniach pacjentów oraz nieco odbiegającym u pacjentów z badania *Asahina 2010*, które może istotnie wpływać na przeprowadzoną później metaanalizę.

Odnotowano nieznaczne różnice w zastosowanych okresach obserwacji badań włączonych do analizy. We wszystkich uwzględnionych w raporcie badaniach (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*) czas zastosowanej obserwacji w przypadku analizy skuteczności wynosił 16 tygodni, z wyjątkiem oceny niektórych punktów końcowych w 12 tygodniu w badaniu *REVEAL*. Dodatkowo w przypadku próby klinicznej *Asahina 2010* oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej dokonano w 24 tygodniu. W przypadku analizy bezpieczeństwa wyniki uwzględnione w raporcie zostały przedstawione dla 16 (*CHAMPION* i *REVEAL*) oraz 24 (*Asahina 2010*) tygodni obserwacji.

Omawiane próby zastosowały w swoich eksperymentach dawkę leku zgodną z aktualnymi wytycznymi.

Wspomniane różnice w kryteriach doboru pacjentów do eksperymentu mogą mieć potencjalny związek z odmiennością wyników w analizie skuteczności klinicznej pomiędzy omawianymi badaniami jednak nie należy się spodziewać, że znacznie wpłyną na wystąpienie heterogeniczności wyników.

8.1.6. Skuteczność kliniczna

Opis punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie przedstawiono poniżej.

Tabela 196.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Punkt końcowy	CHAMPION (II A)	REVEAL (II A)	Asahina 2010 (II A)
Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 50\%$, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 16 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 75\%$, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 16 tyg.; OR (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano $\geq 50\%$, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; Ocena w 16 i 24 tyg.; OR (95% CI).
Procentowa poprawa w skali PASI	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 16 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych; Ocena w 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
Odpowiedź w skali PGA	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „minimal” (niewielkie znamiona) bądź „clear” (brak znamion) w skali PGA określony przez lekarza; Ocena w 16 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „minimal” (niewielkie znamiona) bądź „clear” (brak znamion) w skali PGA określony przez lekarza; Ocena w 12 tyg.; OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „minimal” bądź „cleared” w skali PGA określony przez lekarza; Ocena w 16 i 24 tyg.; OR (95% CI).
Ocena nasilenia choroby w skali PtGA	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. w skali oceniającej nasilenie choroby przez pacjenta względem wartości wyjściowej; Ocena w 16 tyg.; WMD (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. w skali oceniającej nasilenie choroby przez pacjenta względem wartości wyjściowej; Ocena w 16 tyg.; WMD (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. W stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Ocena w 16 tyg.; WMD (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. W stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 16 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI; Ocena w 16 tyg.; WMD, OR (95% CI). 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. W stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 16 i 24 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI; Ocena w 16 i 24 tyg.; WMD, OR (95% CI).
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. Dla komponent PCS oraz MCS w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Ocena w 16 tyg.; WMD (95% CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. Dla komponent PCS oraz MCS w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI; Ocena w 16 i 24 tyg.; WMD (95% CI).
Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana liczby pkt. w skali EQ-5D index score i EQ-5D VAS w stosunku do wartości wyjściowych; Ocena w 16 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych.

8.1.6.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50

W dwóch włączonych do analizy badaniach (*CHAMPION* oraz *Asahina 2010*) ocenianym punktem końcowym była poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) po 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Ponadto w badaniu *Asahina 2010* dokonano oceny tego wskaźnika po 24 tyg. leczenia.

Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki wywodzące się ze skali PASI to PASI 50, 75, 90, oznaczają redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

Oceny pacjentów przy zastosowaniu skali PASI dokonywano w momencie rozpoczęcia leczenia, a także w 4, 8, 12 oraz 16 tyg. badania (w *CHAMPION* również w 1 i 2 tyg.), przy czym w próbie *Asahina 2010* dodatkowo w 20 i 24 tyg. trwania eksperymentu.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów w poszczególnych ramionach terapeutycznych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry według PASI w dwóch analizowanych okresach obserwacji (16 i 24 tyg.).

Tabela 197.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 16 i 24 tyg.; ADA vs PL (*CHAMPION, Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	108	95* (88)
	PL		53	16* (30,2)
Asahina 2010 (II A)	ADA	16 tyg.	43	35 (81,4)
	PL		46	9 (19,6)
	ADA	24 tyg.	43	33 (76,7)
	PL		46	9 (19,6)

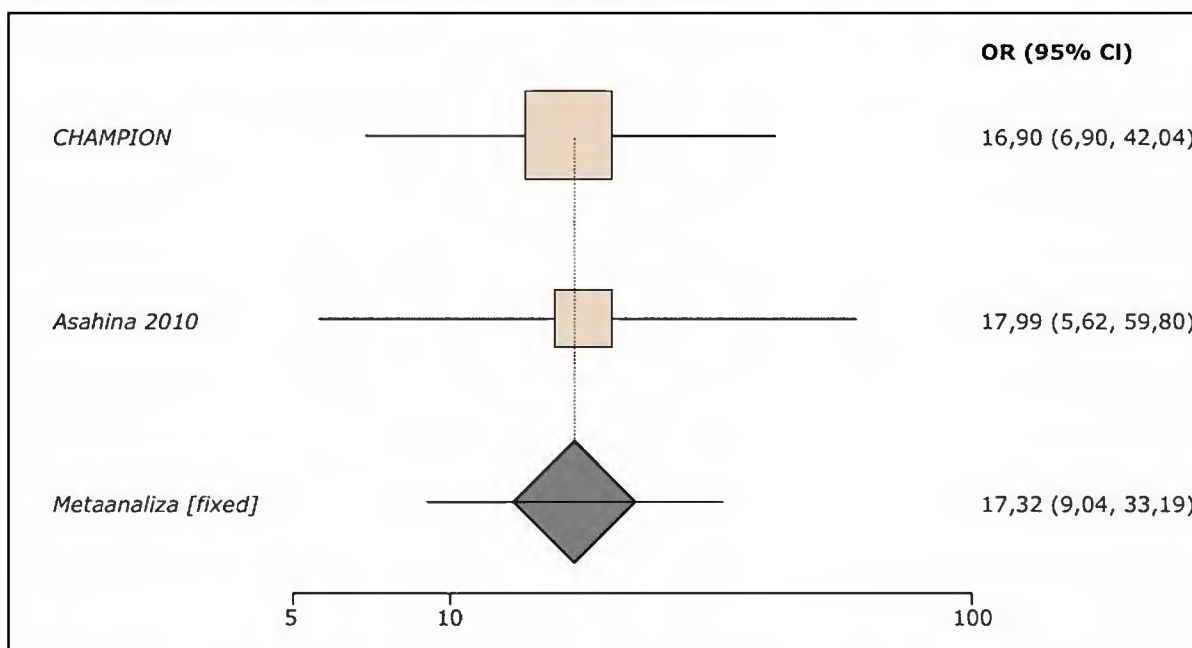
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania poprawy stanu skóry o co najmniej 50% wg skali PASI była zdecydowanie większa w grupie leczonej adalimumabem (76,7% – 88%), niezależnie od zastosowanego okresu obserwacji, w porównaniu z placebo (19,6% – 30,2%). Potwierdzają to statystycznie znamienne wyniki w obu badaniach ($p < 0,001$).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI. Do metaanalizy włączono wyniki dla 16 tyg. obserwacji.

Wykres 64.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa stanu skóry wg PASI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia 50% poprawy stanu skóry w skali PASI wynosi 17,32 (95% CI: 9,04; 33,19). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej adalimumabem w dawce 40 mg + dawka początkowa 80 mg jest ponad 17 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,008301 (df = 1) $p = 0,9274$, Cochran Q = 0,0083 (df = 1) $p = 0,9274$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W badaniu *Asahina 2010* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną dla 40 mg + 80 mg dawki początkowej adalimumabu uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji. Obliczony iloraz szans omawianego punktu końcowego zawarto poniżej.

Tabela 198.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w skali PASI w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (*Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Asahina 2010 (II A)</i>	ADA	13,57 (4,45; 42,68)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane z tego badania obliczony iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w skali PASI po 24 tyg. obserwacji wynosi 13,57 (95% CI: 4,45; 42,68). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie chorych leczonych adalimumabem jest ponad 13 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść aktywnej interwencji.

8.1.6.2. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 75

We wszystkich włączonych do analizy próbach klinicznych (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*) głównym ocenianym punktem końcowym była ocena stopnia redukcji zmian łuszczycowych o co najmniej 75% w skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) po 16 tyg. trwania obserwacji względem wartości wyjściowej.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy po 16 oraz po 24 tygodniach leczenia zawiera poniższa tabela.

Tabela 199.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 16 i 24 tyg.; ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>CHAMPION (II A)</i>	ADA	16 tyg.	108	86* (79,6)
	PL		53	10* (18,9)
<i>REVEAL (II A)</i>	ADA	16 tyg.	814	578 (71)
	PL		398	26 (7)
<i>Asahina 2010 (II A)</i>	ADA	16 tyg.	43	27 (62,8)
	PL		46	2 (4,3)
	ADA	24 tyg.	43	30 (69,8)
	PL		46	6 (13,0)

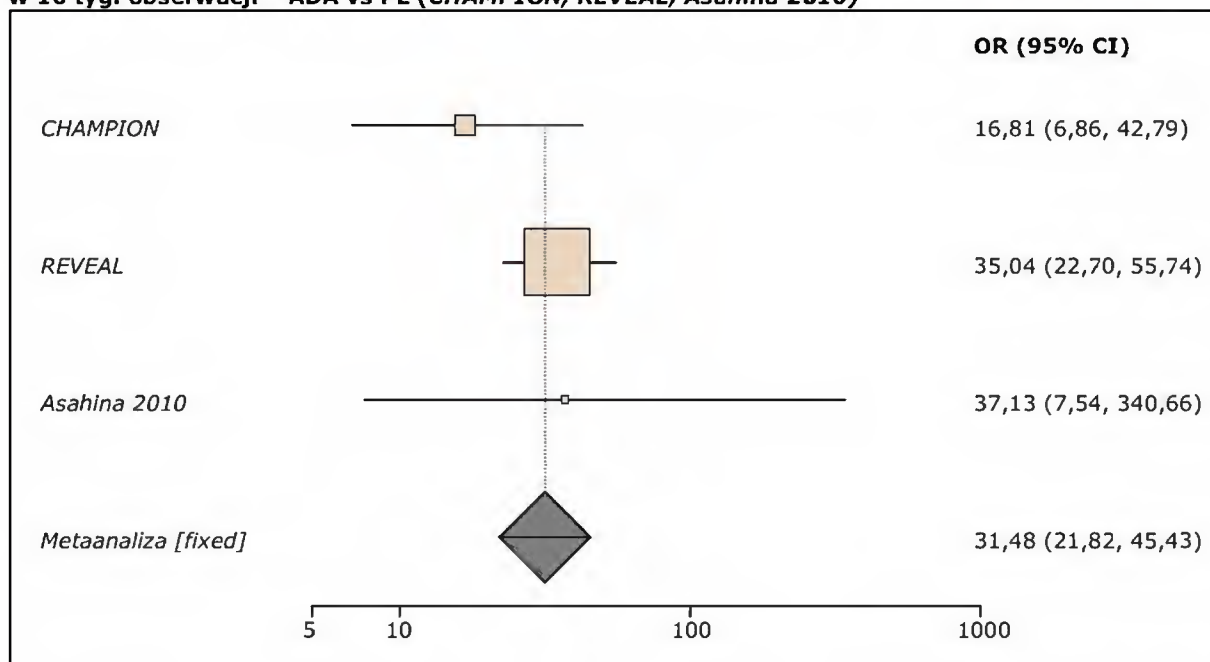
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich badaniach włączonych do porównania znacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry zgodnie z kryteriami *Psoriasis Area and Severity Index*, odnotowano w grupie pacjentów leczonych adalimumabem (62,8% – 79,6%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (4,3% – 18,9%). Potwierdzają to statystycznie istotne wyniki we wszystkich trzech badaniach ($p < 0,001$).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, u których wystąpiła co najmniej 75% poprawa stanu skóry wg PASI w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg.

Wykres 65.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa stanu skóry wg PASI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Zgodnie z przedstawionymi na wykresie wynikami metaanalizy iloraz szans wystąpienia $\geq 75\%$ poprawy skóry w skali PASI wynosi 31,48 (95 % CI: 21,82, 45,43). W związku z powyższym, szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej adalimumabem w dawce 40 mg + dawka początkowa 80 mg jest ponad 30 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 2,501662 (df = 2), $p = 0,2863$, Cochran Q = 2,470648 (df = 2), $p = 0,2907$. Przeprowadzone testy nie wykazały zatem istotnej heterogeniczności prezentowanych wyników.

W opracowaniu *Asahina 2010* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną dla aktywnej interwencji uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji.

Wyniki dotyczące obliczonego ilorazu szans omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 200.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (*Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Asahina 2010 (II A)	ADA	15,38 (4,75; 53,77)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony z badania *Asahina 2010* iloraz szans uzyskania przez pacjentów poprawy klinicznej o co najmniej 75% wg skali PASI po 24 tyg. leczenia wynosi 15,38 (95% CI: 4,75; 53,77). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego po 24 tyg. leczenia w grupie leczonej adalimumabem jest ponad 15 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść adalimumabu.

8.1.6.3. Odpowiedź na leczenie mierzona wskaźnikiem PASI 90

We wszystkich włączonych badaniach *CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010* oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetki osób w poszczególnych ramionach terapeutycznych, u których wystąpiła poprawa skóry o co najmniej 90% po 16 oraz 24 tygodniach leczenia.

Tabela 201.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 16 i 24 tygodni, ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>CHAMPION (II A)</i>	ADA	16 tyg.	108	56* (51,9)
	PL		53	6* (11,3)
<i>REVEAL (II A)</i>	ADA	16 tyg.	814	366* (45)
	PL		398	8* (2)
<i>Asahina 2010 (II A)</i>	ADA	16 tyg.	43	17 (39,5)
	PL		46	0 (0,0)
	ADA	24 tyg.	43	19 (44,2)
	PL		46	2 (4,3)

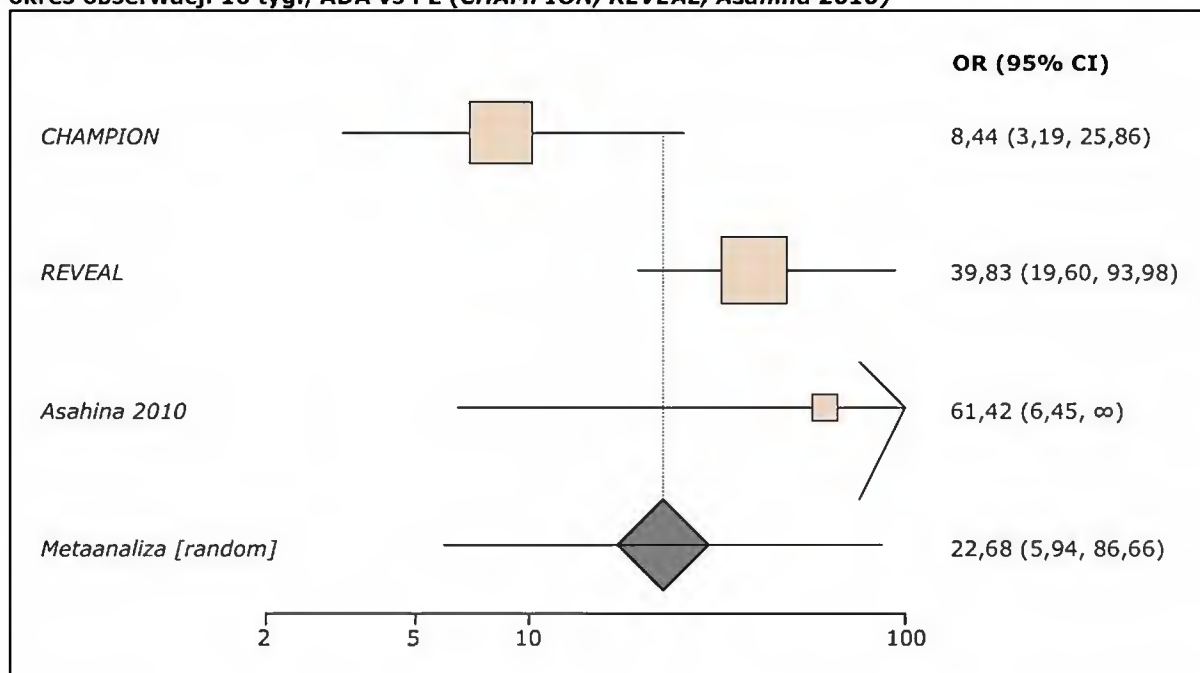
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując dane umieszczone powyżej można wnioskować, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa skóry zgodnie z kryteriami PASI był wyraźnie większy (39,5% – 51,9%) w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy leczonej placebo (0% – 11,3%). Potwierdzają to statystycznie istotne wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach ($p < 0,001$).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI. Do metaanalizy włączono wyniki dla 16 tyg. obserwacji z trzech analizowanych prób klinicznych.

Wykres 66.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 16 tyg.; ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia $\geq 90\%$ poprawy stanu skóry w skali PASI wynosi 22,68 (95% CI: 5,94; 86,66). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej adalimumabem w zalecanej dawce jest ponad 22 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść analizowanej interwencji ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 9,404362 (df = 2) $p = 0,0091$, Cochran Q = 7,838291 (df = 2) $p = 0,0199$. Przeprowadzone testy wykazały istotną heterogeniczność wyników, która mogła być wynikiem zasadniczych różnic w wielkościach analizowanych populacji, z których najbardziej odbiegającą jest mała próba populacji badania *Asahina 2010*.

Na podstawie wyników badania *Asahina 2010* wykonano ponadto odrębną analizę statystyczną uwzględniającą wyniki pochodzące z 24 tyg. obserwacji.

Szczegółowe wyniki dotyczące obliczonego ilorazu szans zawiera tabela.

Tabela 202.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI w 24 tyg. obserwacji –ADA vs PL (*Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Asahina 2010 (II A)	ADA	17,42 (3,59; 161,68)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników z tej próby iloraz szans uzyskania poprawy klinicznej o co najmniej 90% według skali PASI po 24 tyg. leczenia wynosi 17,42 (95% CI: 3,59; 161,68). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego po 24 tyg. leczenia w grupie adalimumabu jest ponad 17 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

8.1.6.4. Procentowa poprawa w skali PASI (% PASI improvement)

W opracowaniach poddano ocenie procentową poprawę w skali PASI, określoną jako średnią procentową redukcję liczby punktów wskaźnika PASI względem wartości wyjściowych po 12 (*CHAMPION*) oraz 16 tyg. (*REVEAL*) leczenia. W publikacji *Asahina 2010* autorzy przedstawili średnie zmiany liczby punktów procentowych w skali PASI na wykresie dla 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 203.
Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 12 i 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Średnia zmiana liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych w %
<i>CHAMPION (II A)</i>	ADA	108	16 tyg.	80,8
	PL	53		21,5
<i>REVEAL (II A)</i>	ADA	814	12 tyg.	76,0
	PL	398		15,0
<i>Asahina 2010</i>	ADA	43	16 tyg.	73,7*
	PL	46		13,4*

*Odczytane z wykresu przy użyciu programu Digitizer Pro®

Dane zawarte w tabeli wskazują, że średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI w grupie leczonej adalimumabem przez odpowiednio 12 i 16 tygodni jest wyraźnie większa w grupie terapii aktywnej (spadek o ponad 70% do prawie 81% względem wartości wyjściowych) niż w grupie placebo (spadek o ponad 13% do 21,5% w stosunku do wartości wyjściowych).

Różnica pomiędzy grupami w eksperymentach klinicznych została określona jako znamienne statystycznie ($p < 0,001$).

Brak odchyłeń standardowych uniemożliwił przeprowadzenie dalszych analiz statystycznych.

8.1.6.5. Odpowiedź w skali PGA

W badaniach analizowano poziom nasilenia choroby, oceniony przez lekarzy w skali PGA (*Physician's Global Assessment*) jako „brak znamion łuszczycy” („*clear*”) bądź „niewielkie znamiona łuszczycy” („*minimal*”). Wartość wskaźnika PGA określano dla każdego pacjenta w 12 tyg. (*REVEAL*), 16 tyg. (*CHAMPION*, *Asahina 2010*) oraz 24 tygodniu obserwacji (*Asahina 2010*). Z uwagi na fakt, iż w bezpośrednim porównaniu etanerceptu z placebo oceniano ten punkt końcowy jedynie w 12 tygodniu, autorzy niniejszego raportu nie przedstawili danych ocenianych dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy uzyskali odpowiednie oceny w skali PGA w analizowanych okresach obserwacji.

Tabela 204.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik *clear* (brak znamion) bądź *minimal* (niewielkie znamiona) w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza – okres obserwacji 12 i 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	108	79* (73,1)
	PL		53	6* (11,3)
REVEAL (II A)	ADA	12 tyg.	814	488* (60)
	PL		398	16* (4)
Asahina 2010 (II A)	ADA	16 tyg.	43	26 (60,5)
	PL		46	4 (8,7)

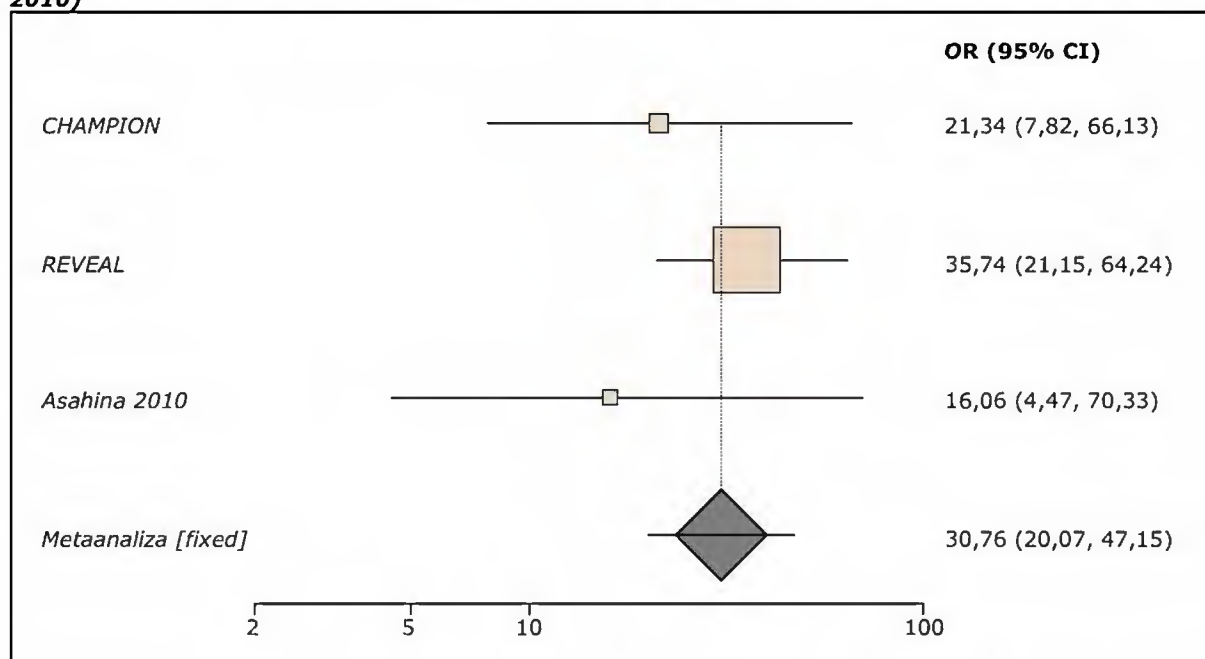
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych umieszczonych w tabeli, można zaobserwować, że odpowiedź na skutek leczenia (w skali PGA) w ocenie lekarza niezależnie od okresu obserwacji uzyskało znacznie więcej pacjentów w grupie adalimumabu (60% – 73,1%) w odniesieniu do grupy placebo (4 – 11,3%).

Na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, którzy uzyskali wynik *clear* (brak znamion) bądź *minimal* (niewielkie znamiona) w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza po 12 i 16 tyg. obserwacji.

Wykres 67.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy uzyskali wynik *clear* bądź *minimal* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza w 12–16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *clear* bądź *minimal* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza wynosi 30,76 (95% CI: 20,07; 47,15). Zatem

szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej adalimumabem jest prawie 31 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie istotny na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 2,059907 ($df = 2$), $p = 0,357$, Cochran Q = 2,027871 ($df = 2$), $p = 0,3628$. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

8.1.6.6. Ocena nasilenia choroby w skali PtGA (*Patient's Global Assessment*)

W eksperymentach klinicznych *CHAMPION* i *REVEAL* pacjenci indywidualnie dokonywali oceny nasilenia łuszczycy w skali PtGA (*Patient's Global Assessment*). Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano 4-stopniową skalę, gdzie wyższy stopień wskazuje na gorszą kontrolę choroby (0 oznacza *complete disease control*, natomiast 3 – *uncontrolled disease*).

W obu opracowaniach wyniki przedstawiono jako średnie zmiany liczby punktów w skali PtGA względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji równym 16 tyg. Autorzy próby *CHAMPION* nie podają bezpośrednio odchyłeń standardowych dla otrzymanych wyników, przedstawiając jedynie wykres zmian z naniesionymi SD. W związku z czym niezbędne do dalszej analizy dane zostały odczytane z wykresów.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 205.
Średnia zmiana liczby punktów w skali oceniającej nasilenie choroby przez pacjenta względem wartości wyjściowej – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION, REVEAL*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana liczby punktów w skali PtGA w ocenie pacjenta względem wartości wyjściowej (SD*)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	103	-1,6 (0,26)^
	PL		53	-0,5 (0,29)^
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	808	-1,7 (1,45)
	PL		397	-0,4 (1,02)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Wyniki odczytane z wykresów przy użyciu programu Digitizer Pro®; odczytane wartości SD są znacznie zaniżone na wykresie w porównaniu z wartością podaną przez autorów w tabeli dla tygodnia 0, można więc wnioskować, że SD dla pozostałych tygodni są również zaniżone.

Zarówno w badaniu *CHAMPION* jak i *REVEAL* wyraźnie większa poprawa w skali oceniającej nasilenie choroby przez pacjenta została osiągnięta u osób z grupy otrzymującej adalimumab (-1,6 do -1,7) w porównaniu do grupy placebo (-0,4 do -0,5), ($p < 0,001$). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść adalimumabu. Autorzy próby *CHAMPION* zakładają, iż w ocenie tego punktu końcowego różnice wynoszące 0,4 mówią o istotności klinicznej, przedstawione wartości średnich zmian są większe od tej wartości w związku z czym są one istotne klinicznie.

Ze względu na inne przedstawienie wyników w analizie bezpośredniej porównującej etanercept z placebo dalsza analiza statystyczna jest bezcelowa.