

8.1.6.7. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI

W próbie klinicznej *CHAMPION*, *REVEAL* i *Asahina 2010* jakość życia pacjentów została oceniona przy użyciu wskaźnika DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w postaci średnich zmian liczby punktów w skali DLQI w 16 i 24 tyg. w stosunku do wartości wyjściowych oraz jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali w 16 tyg. leczenia liczbę punktów równą „0” w każdym z ramiom terapeutycznych. Szczegółowe wyniki obserwacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 206.
Średnia poprawa DLQI względem wartości wyjściowej wyrażona w punktach – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

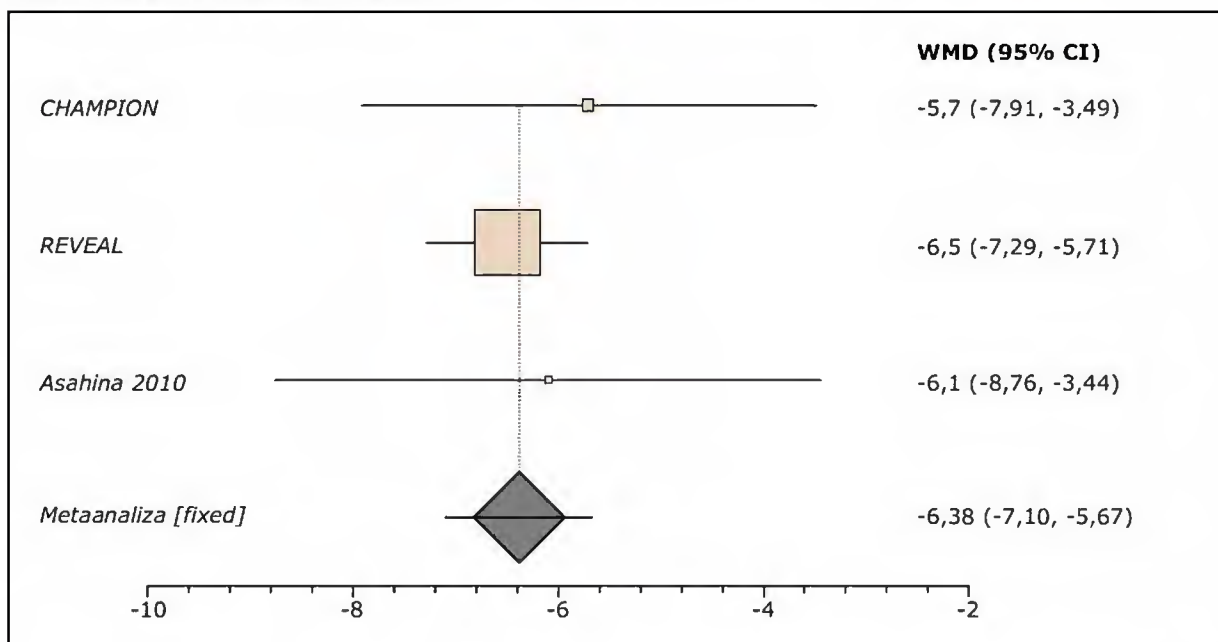
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana liczby punktów wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych (SD)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	103	-9,1 (6,73)*
	PL		53	-3,4 (6,53)*
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	808	-8,4 (6,53)*
	PL		397	-1,9 (6,61)*
Asahina 2010 (II A)	ADA	16 tyg.	43	-5,1 (5,73)
	PL		46	1,0 (6,96)
	ADA	24 tyg.	43	-5,5 (6,06)
	PL		46	1,3 (6,73)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane umieszczone w tabeli wskazują, że na skutek 16 tyg. terapii poprawa średniej wartości wskaźnika DLQI wśród pacjentów przyjmujących adalimumab była znacząco wyższa (-5,1 do -9,1) w porównaniu do grupy placebo (1 do -3,4). Również w dłuższym okresie obserwacji (24 tygodnie) widoczna jest różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść analizowanej interwencji (spadek o 5,5 punktów w grupie ADA w porównaniu ze wzrostem o 1,3 pkt. w grupie PL). Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie ($p < 0,001$). W próbie *CHAMPION* autorzy podkreślają, że różnice w liczbie punktów na skali DLQI pomiędzy grupami wynoszące 2,3 – 5,0 są klinicznie istotne (na podstawie innych badań), więc uzyskane wyniki różnicy w 1.pkt. wynoszącej 5,7, 6,5 oraz 6,1 wykazują istotność nie tylko statystyczną ale również kliniczną.

Poniżej przedstawiono agregację powyższych danych (z trzech badań) w postaci metaanalizy dla 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Wykres 68.
Metaanaliza średnich zmian liczby punktów wskaźnika DLQI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Obliczona w wyniku metaanalizy ważona różnica średnich zmian liczby punktów wskaźnika DLQI wynosi -6,38 (95% CI: -7,10; -5,67). Wynik jest statystycznie istotny na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Cochran $Q = 0,503037$ ($df = 2$), $p = 0,7776$. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono obliczone wartości różnicy średnich zmian końcowych liczby punktów wskaźnika DLQI dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 207.
Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów wskaźnika DLQI w 24 tyg. obserwacji –ADA vs PL (Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Różnica średnich zmian* (95% CI)*
Asahina 2010 (II A)	ADA	-6,8 (-9,47; -4,13)
	PL	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian końcowych analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji równym 24 tygodnie wynosi -6,8 (95% CI: -9,47; -4,13) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji oraz znamienność kliniczną (na podstawie CHAMPION).

Dodatkowo autorzy dwóch analiz (CHAMPION i REVEAL) przedstawili wyniki średnich zmian liczby punktów względem wyjściowych wartości dla poszczególnych składowych skali DLQI, z których największe zmiany odnotowano odnośnie objawów i uczuć DLQI (-2,6 do -2,7 vs -0,9 do -0,7 odpowiednio dla ADA vs PL).

W publikacji badania REVEAL oraz Asahina 2010 zamieszczono również informacje odnośnie odsetek pacjentów, którzy w okresie obserwacji równym 16 tygodni uzyskali wynik „0” na skali DLQI.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie liczby i odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 208.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
REVEAL (II A)	ADA	808	256* (31,7)
	PL	397	19* (4,8)
Asahina 2010 (II A)	ADA	43	14* (33,3)
	PL	46	1 (2,2)

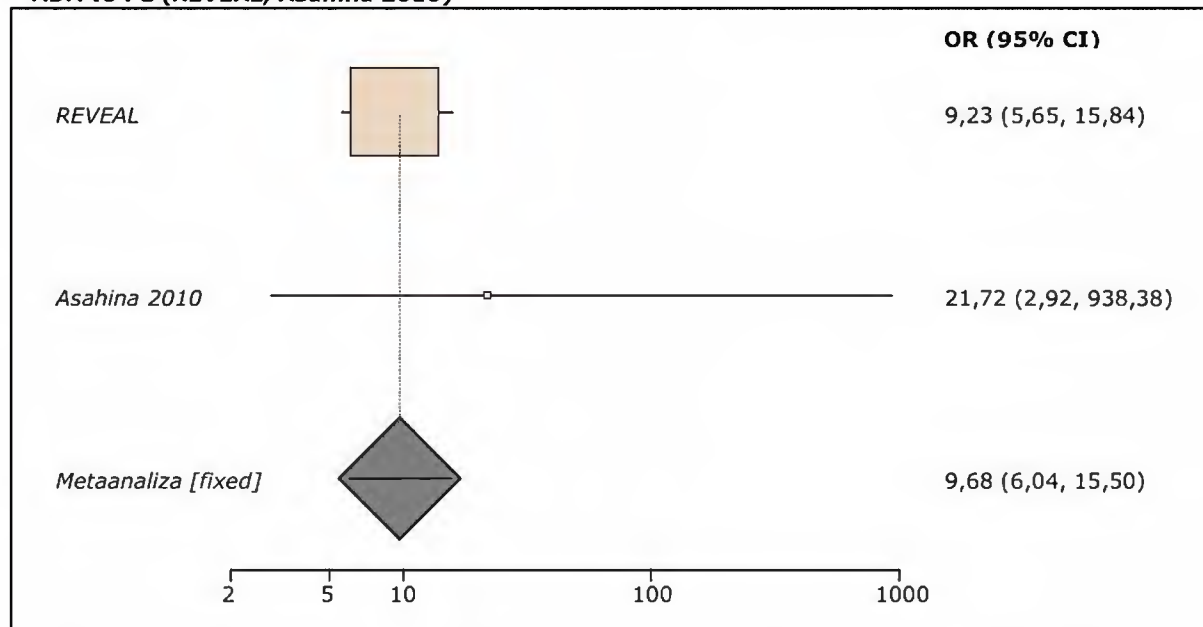
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można podsumować, iż obniżenie liczby punktów w skali DLQI do „0” oceniane w 16 tyg. leczenia uzyskało ponad 30% pacjentów z grupy adalimumabu w porównaniu do 2,2% - 4,8% pacjentów w grupie placebo. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść adalimumabu.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji równym 16 tygodni dla porównania dwóch grup terapeutycznych: ADA i PL.

Wykres 69.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans uzyskania przez pacjentów wyniku „0” na skali DLQI wynosi 9,68 (95% CI: 6,04; 15,50). A zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego jest 9,68 razy większą w grupie ADA w porównaniu do tej szansy w grupie PL. Wynik jest statystycznie istotny na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są

następujące: Breslow-Day = 0,646368 (df = 1), p = 0,4214, Cochran Q = 0,616934 (df = 1), p = 0,4322. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

8.1.6.8. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36

W badaniu REVEAL oraz Asahina 2010 ocenianym punktem końcowym była jakość życia mierzona za pomocą wskaźnika SF-36 (36 – *Item Short Form Health Survey*) dla jej komponentów: psychicznego MSC (*Mental Component Summary score*) oraz fizycznego PCS (*Physical Component Summary score*). Wyniki przedstawiono dla 16 i 24 tyg. obserwacji.

W opracowaniu REVEAL i Asahina 2010 pomiędzy pomiarem wyjściowym, a tym dokonany w 16 oraz 24 tyg. leczenia zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami adalimumabu oraz placebo odnośnie średniej liczby punktów uzyskanych w skali PCS oraz w skali MCS.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych dla dwóch analizowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 209.
Średnie zmiany liczby punktów (I. pkt.) w skalach PCS i MCS (składowe skali SF-36) względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnie zmiany I. pkt. w skali PCS względem wartości wyjściowych średnia (SD)	Średnie zmiany I. pkt. w skali MCS względem wartości wyjściowych średnia (SD) ^
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	808	3,7 (8,70)*^	3,8 (10,15)*^
	PL		397	0,4 (8,64)*	0,3 (10,67)*
Asahina 2010 (II A)	ADA	16 tyg.	43	4,6 (7,62)^	2,4 (10,24)^
	PL		46	-0,4 (7,34)	-2,6 (10,56)
	ADA	24 tyg.	43	4,2 (8,61)^	3,3 (11,12)^
	PL		46	-1,1 (7,90)	-3,0 (10,47)

SD – odchylenie standardowe; PCS – *physical component summary*; MCS – *mental component summary*;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Poziom istotności wynosił p < 0,001;

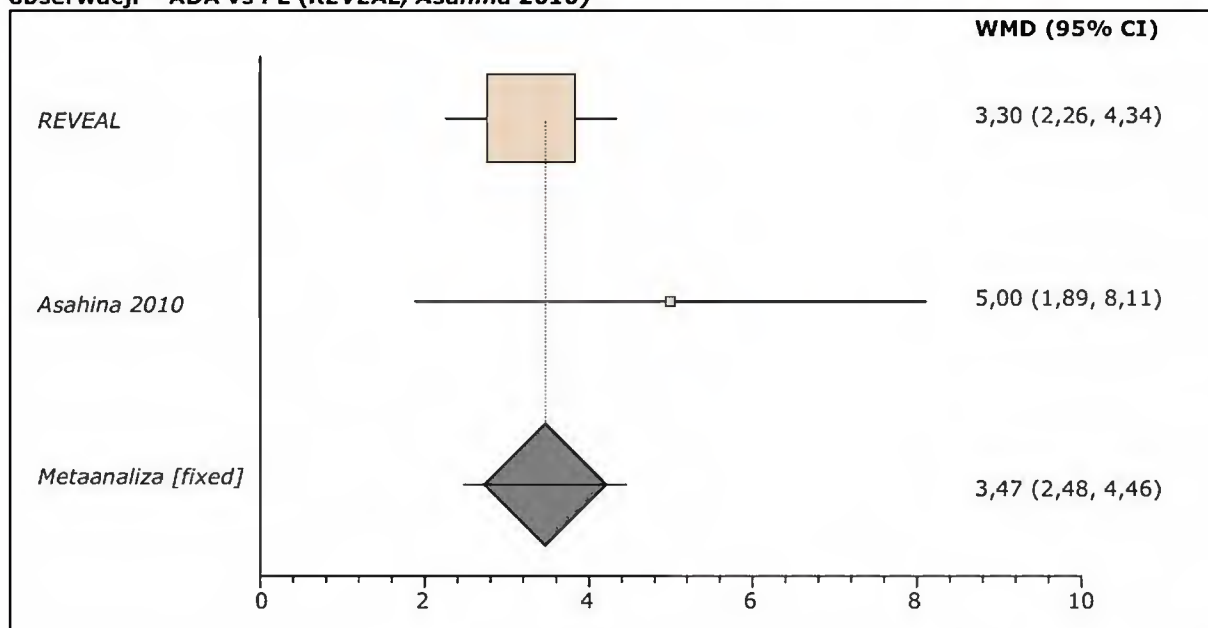
^^Poziom istotności wynosił p < 0,01;

^^^Poziom istotności wynosi p < 0,05.

W 16 tyg. badania średnia zmiana liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych adalimumabem vs placebo wyniosła od 3,7 do 4,6 vs od -0,4 do 0,4, natomiast w 24 tyg. 4,2 vs -1,1. W 16 tyg. badania średnia zmiana liczby punktów w skali MCS względem *baseline* w grupie ADA była równa 2,4 i 3,8 w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, w której odnotowano -2,6 i 0,3, zaś w 24 tyg. 3,3 vs -3,0 odpowiednio w grupach ADA vs PL. Wszystkie powyższe wyniki są istotne statystycznie na korzyść adalimumabu.

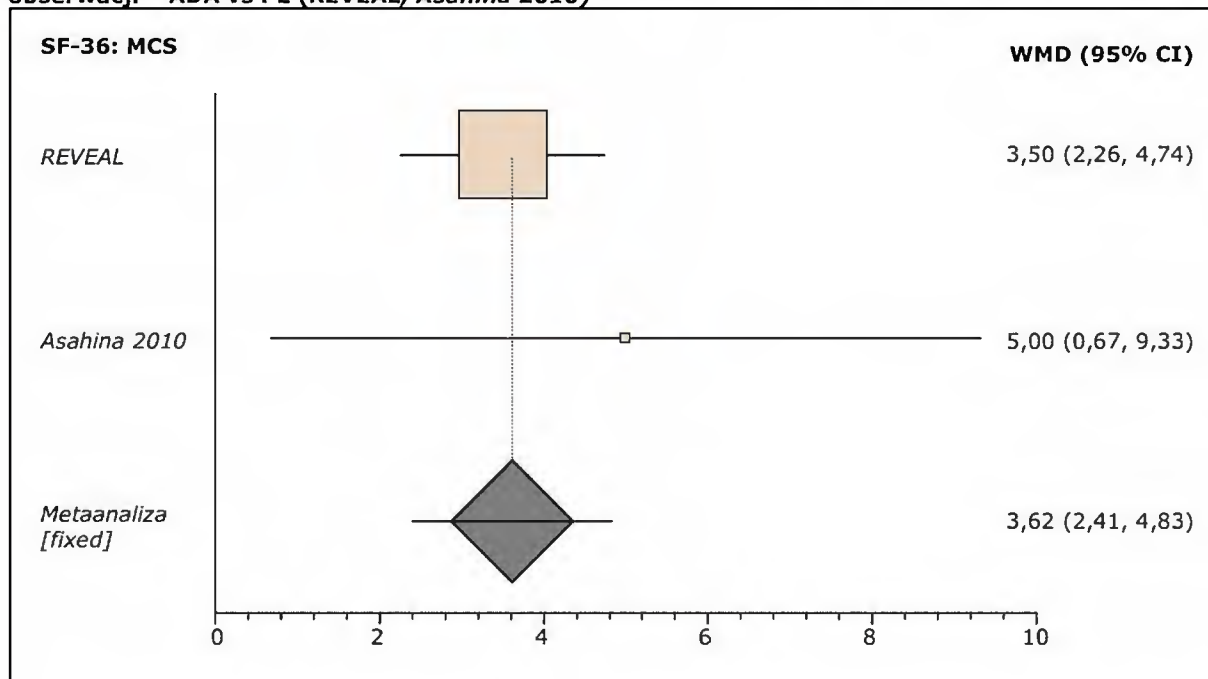
Na wykresach poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, u których oceniano średnie zmiany liczby punktów w skalach PCS i MCS (składowe skali SF-36) względem parametrów wyjściowych w 16 tyg. obserwacji.

Wykres 70.
Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali PCS wynosi 3,47 (95% CI: 2,48; 4,46). Wynik jest statystycznie istotny na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Wyniki testu heterogeniczności są następujące: Cochran $Q = 1,030945$ ($df = 1$) $p = 0,3099$. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

Wykres 71.
Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali MCS względem wartości wyjściowych w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)



W wyniku agregacji wyników średnich zmian liczby punktów w skali MCS względem odpowiednich wartości wyjściowych otrzymanych podczas 16-tygodniowego okresu obserwacji otrzymano ważoną różnicę zmian analizowanego punktu końcowego równą 3,62 (95% CI: 2,41; 4,83), która wykazuje

istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji ($p < 0,0001$). Nie wykazano istotnej heterogeniczności wyników na podstawie przeprowadzonych testów: Cochran $Q = 0,426376$ ($df = 1$), $p = 0,5138$.

Różnice średnich zmian pomiędzy grupami dla odpowiednio PCS oraz MCS podane w opracowaniu REVEAL wynosiły 3,3 oraz 3,5, co jest zgodne z niniejszymi obliczeniami. Wyniki są istotne statystycznie na korzyść adalimumabu ($p < 0,001$). W oparciu o doniesienia literaturowe, różnice średnich zmian pomiędzy grupami można określić jako znaczące z punktu widzenia klinicznego.

Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów w skali PCS i MCS pomiędzy dwoma grupami terapeutycznymi dla 24 tyg. okresu obserwacji zostały przedstawione poniżej.

Tabela 210.
Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów w skali PCS i MCS w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Różnica średnich zmian l. pkt. w skali PCS (95% CI)*	Różnica średnich zmian l. pkt. w skali MCS (95% CI)*
Asahina 2010 (II A)	ADA	5,3 (1,87; 8,73)	6,3 (1,81; 10,79)
	PL		

PCS – *physical component summary*; MCS – *mental component summary*;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone różnice średnich zmian końcowych liczby punktów w składowych skali SF-36: PCS i MCS wynoszą odpowiednio: 5,3 (95% CI: 1,87; 8,73) oraz 6,3 (95% CI: 1,81; 10,79) i wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji.

Ponadto autorzy oceniali również poszczególne składowe kwestionariusza SF-36, z których największe zmiany zaobserwowano przy bólu ciała.

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

Jedynie autorzy próby klinicznej CHAMPION ocenili w 16 tygodniu jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (*EuroQOL 5D*), który stanowi wystandaryzowane narzędzie służące do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia i obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból/dyskomfort oraz niepokój/przygnębienie. Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych ocenionych w okresie obserwacji równym 16 tygodni przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 211.
Średnie zmiany liczby punktów odnośnie EQ-5D index score oraz EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)

Badanie	Interwencja	N	Średnie zmiany l. pkt. w skali EQ-5D index score względem wartości wyjściowych średnia (SD)	Średnie zmiany l. pkt. w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych średnia (SD)
CHAMPION (II A)	ADA	103	0,2 (0,26)*^	21,4 (25,11)*^^
	PL	53	0,1 (0,36)*	5,7 (25,76)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^p < 0,01;

^^p < 0,001.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można zauważyć znaczący efekt polepszenia jakości życia na podstawie liczby punktów EQ-5D index score, których średnia polepszyła się o 0,2 w grupie terapeutycznej stosującej adalimumab oraz 0,1 w grupie placebo w 16-tygodniowym okresie obserwacji. Ogromne różnice pomiędzy ramionami terapeutycznymi odnotowano w skali EQ-5D VAS w tym samym okresie obserwacji, gdzie w grupie aktywnej interwencji średni wzrost liczby punktów wynosił 21,4 vs 5,7 –punktowy wzrost w grupie PL. Autorzy publikacji podkreślają iż różnice pomiędzy grupami są nie tylko istotne statystycznie ale również klinicznie, gdy spełnione są warunki: dla EQ-5D index score różnica co najmniej 0,14 oraz dla EQ-5D VAS różnica co najmniej 10,3. W związku z tym w analizowanych danych z badania CHAMPION można wnioskować o istotnych klinicznie różnicach pomiędzy ADA i PL w przypadku oceny EQ-5D VAS.

8.1.7. Bezpieczeństwo

W opracowaniach CHAMPION, REVEAL oraz Asahina 2010 wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla 16 i 24 tygodni obserwacji, z zachowaniem analizy zgodnej z protokołem mITT (dwa pierwsze badania) oraz ITT (Asahina 2010). 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. Dane z prób klinicznych CHAMPION i REVEAL uwzględniają działania niepożądane, których częstość występowania w przynajmniej 1 z analizowanych ramion terapeutycznych była równa $\geq 5\%$.

W badaniu CHAMPION oceny bezpieczeństwa dokonywano w trakcie każdej z wizyt kontrolnych. W zakres oceny bezpieczeństwa wchodziły wyniki badań laboratoryjnych, ocena parametrów życiowych oraz występowanie działań niepożądanych i rezygnacji z leczenia. Dodatkowo przez 70 dniowy okres follow-up, pacjenci w razie potrzeby mogli zgłaszać telefonicznie badaczom informacje o swoim stanie zdrowia.

W eksperymencie klinicznym REVEAL ocenie poddano parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych, RTG klatki piersiowej oraz EKG. Dane z zakresu bezpieczeństwa zbierano przez cały okres obserwacji oraz 70 dni od ostatniego podania leku.

W próbie klinicznej *Asahina 2010* działania niepożądane oceniano podczas każdej wizyty (co drugi tydzień) do 24 tygodni oraz do 70 dni po ostatnim leczeniu (dla tych, którzy przegrali wcześniej badanie lub nie byli przyjęci do fazy *open-label extension*). Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych monitorowano w tygodniach: 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24.

Metaanalizę wyników analizowanych badań (*CHAMPION*, *REVEAL* i *Asahina 2010*) wykonano łącznie dla dwóch omawianych okresów obserwacji (16 i 24 tygodni).

8.1.7.1. Parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach *CHAMPION*, *REVEAL* oraz *Asahina 2010* oceniono parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.

Tabela 212.

Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Punkt końcowy	
Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne	
<i>CHAMPION</i> (II A)	Autorzy eksperymentu klinicznego <i>CHAMPION</i> odnotowali w trakcie 16 tygodni obserwacji, zwiększony poziom enzymu wątrobowego u 1,9% pacjentów, których poddawano terapii adalimumabem oraz u 7,5% chorych przyjmujących placebo.
<i>REVEAL</i> (II A)	W opracowaniu <i>REVEAL</i> nie zaobserwowano klinicznie istotnych zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych. Natomiast odnotowano, że w grupie placebo wyniki te stanowiły powód rezygnacji z kontynuowania leczenia w przypadku jednego z pacjentów.
<i>Asahina 2010</i> (II A)	<p>W badaniu klinicznym <i>Asahina 2010</i> pacjenci w grupie ADA mieli obniżony poziom: płytek krwi ($-3,6 \pm 4,34$) i podzielonych granulocytów obojętnochnych ($-6,9 \pm 9,10$) oraz zwiększony poziom limfocytów ($8,4 \pm 8,73$) względem odpowiednich wartości wyjściowych. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania AEs związanych z tymi zmianami laboratoryjnymi.</p> <p>Zdarzenia wątrobowe wystąpiły u większego odsetka pacjentów w grupie ADA (30,2%) w porównaniu do grupy PL (8,7%). Były to w większości łagodne AEs, niezależne od zastosowanej dawki oraz niewymagające leczenia.</p> <p>Podwyższone poziomy enzymów wątrobowych ALT i AST obserwowano u odpowiednio 3 i 2 pacjentów w grupie PL oraz u 7 i 4 chorych w grupie przyjmującej adalimumab w dawce zalecanej.</p>

8.1.7.2. Rezygnacja z leczenia ogółem

Rezygnacje pacjentów z leczenia ogółem oceniano we włączonych opracowaniach (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*).

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem zostały przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 213.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	107	4 (3,7)
	PL		53	5 (9,4)
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	814	31 (3,8)
	PL		398	43 (10,8)
Asahina 2010 (II A)	ADA	24 tyg.	43	8 [^] (18,6)*
	PL		46	6 [^] (13,0)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

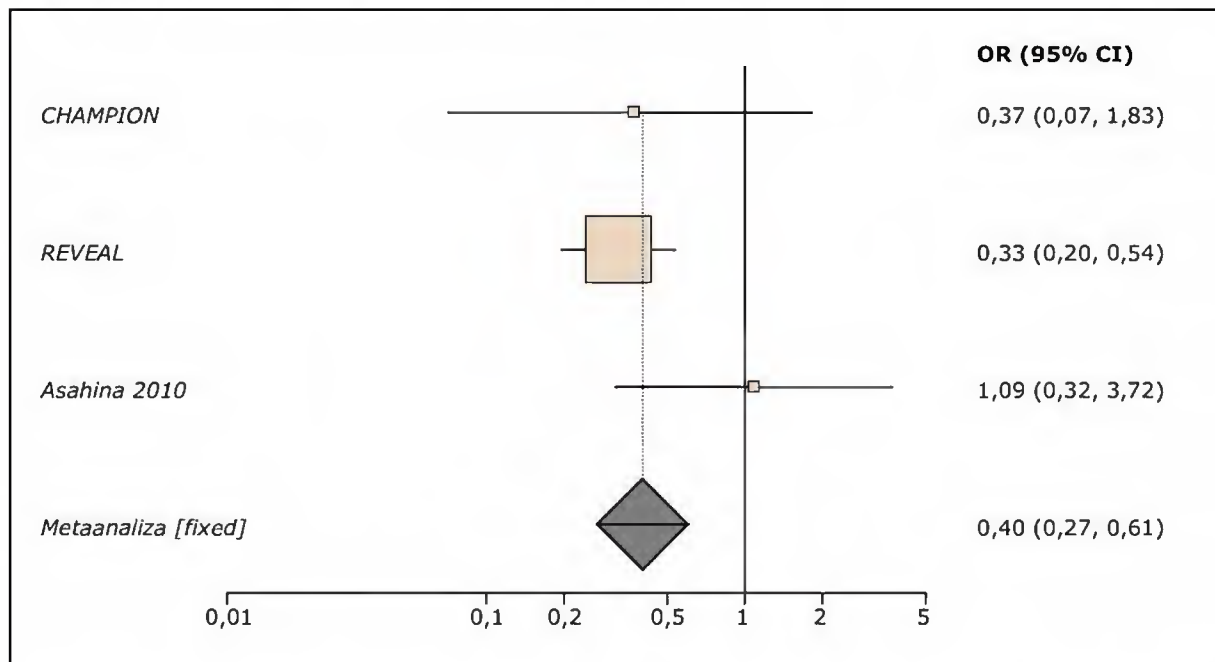
[^]Autorzy badania *Asahina 2010* piszą, iż rezygnacje dotyczyły: AEs u 3 i 3 pts odpowiednio w grupie ADA i PL, naruszenia protokołu u 4 i 2 pts odpowiednio w grupie ADA i PL, pogorszenia łuszczycy (1 pt w grupie PL) oraz zastosowania niedozwolonego leczenia (1 pt w grupie ADA).

Z powyższych danych wynika, iż mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia odnotowano w grupie leczonej adalimumabem (3,7% – 3,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ponad 9%) w okresie obserwacji równym 16 tygodni. Natomiast w 24-tygodniowym okresie obserwacji (*Asahina 2010*) zaobserwowano większy odsetek przerywających badanie w grupie aktywnej interwencji (ponad 18%) vs PL (13%). Odmienność wyników może wynikać ze zbyt dużych różnic w liczbie pacjentów uczestniczących w eksperymentach oraz długości okresów obserwacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia niezależnie od okresu obserwacji dla porównania adalimumabu z placebo.

Wykres 72.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem – okres obserwacji 16 - 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans rezygnacji z leczenia ogółem dla porównania adalimumabu z placebo wynosi 0,40 (95% CI: 0,27; 0,61). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie adalimumabu stanowi 40% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 4,128606 (df = 2), $p = 0,1269$, Cochran Q = 3,966288 (df = 2), $p = 0,1376$.

8.1.7.3. Rezygnacja z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych

W badaniach CHAMPION, REVEAL i Asahina 2010 poddano ocenie rezygnację pacjentów z udziału w terapii z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy w dwóch okresach obserwacji (16 i 24 tygodnie) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 214.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych – 16 i 24 tyg. obserwacji, ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	107	1 (0,9)
	PL		53	1 (1,9)
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	814	10 (1,2)*
	PL		398	4 (1,0)*

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Asahina 2010 (II A)	ADA	24 tyg.	43	3 (7,0)*
	PL		46	3 (6,5)*

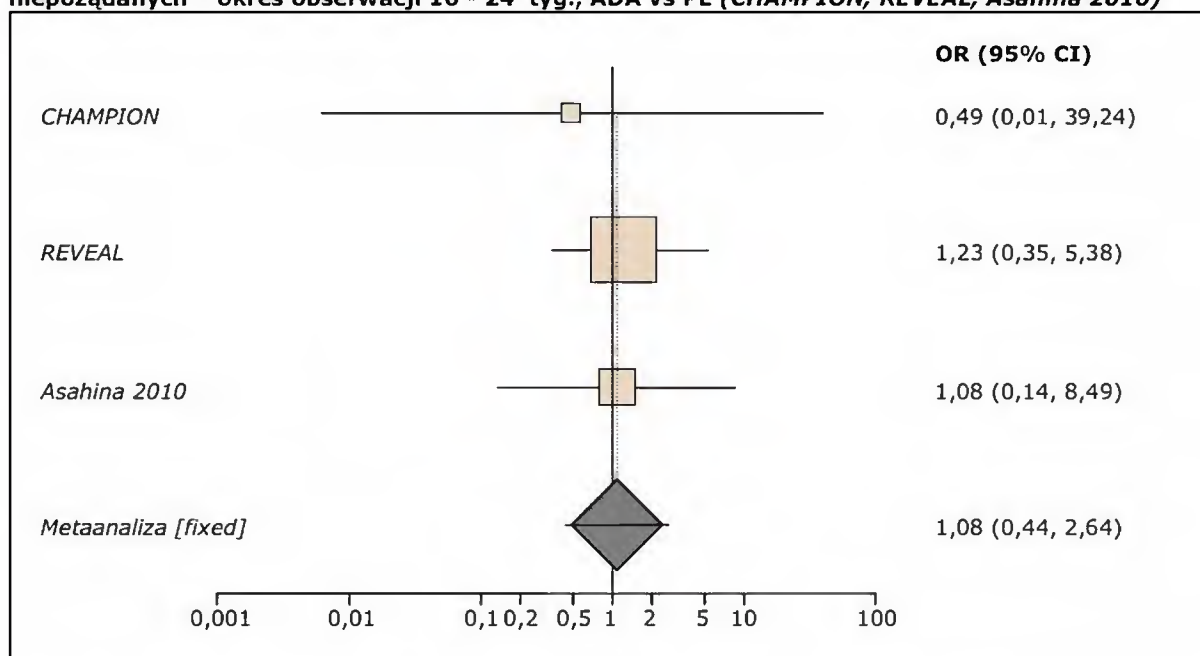
*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w tabeli można wnioskować, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych były pomiędzy grupą pacjentów leczonych adalimumabem (0,9–7,0%) a grupą przyjmującą placebo (1,0–6,5%) porównywalnie niskie.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych w ciągu 16 - 24 tyg. obserwacji.

Wykres 73.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych – okres obserwacji 16 - 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Zgodnie z przedstawionymi na wykresie wynikami metaanalizy iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z udziału w terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest równy 1,08 (95% CI: 0,44; 2,64). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,95$). Przeprowadzone testy heterogeniczności przedstawiają się następująco: Breslow-Day = 0,367287 ($df = 2$) $p = 0,8322$, Cochran Q = 0,351786 ($df = 2$) $p = 0,8387$. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności powyższych wyników.

8.1.7.4. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności

Częstość rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności terapii oceniano w badaniach CHAMPION oraz REVEAL.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu braku skuteczności, zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 215.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION, REVEAL*)

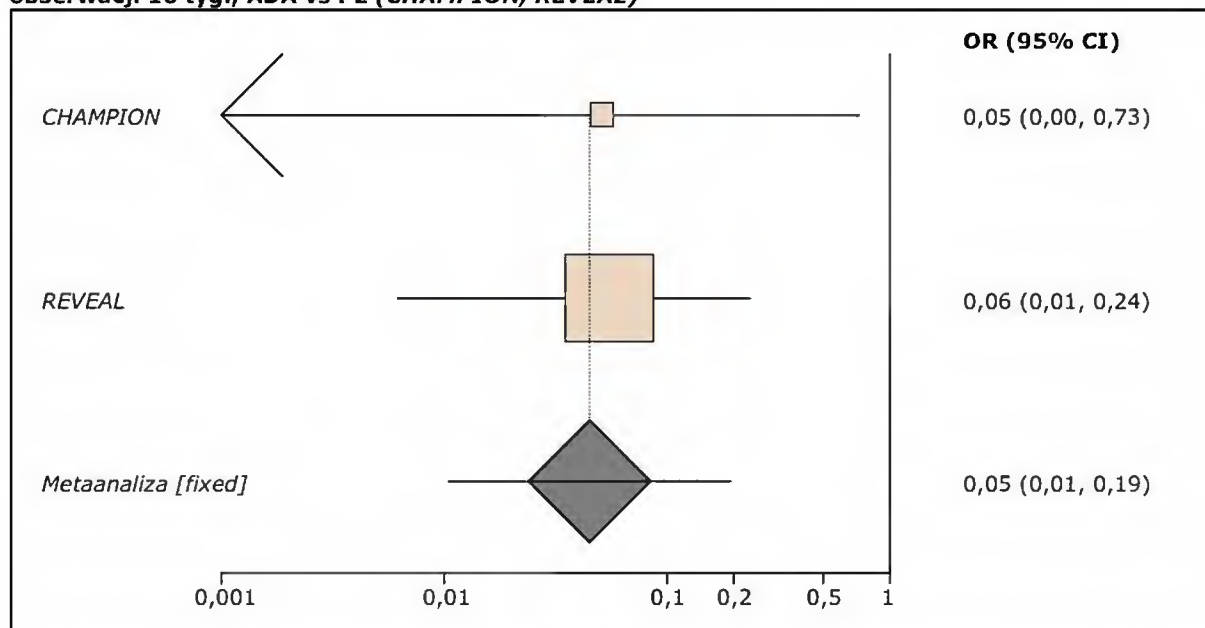
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*
<i>CHAMPION (II A)</i>	ADA	16 tyg.	107	0 (0)
	PL		53	4 (7,5)
<i>REVEAL (II A)</i>	ADA	16 tyg.	814	2 (0,2)
	PL		398	17 (4,3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane zamieszczone w tabeli można zaobserwować, że rezygnacje z powodu braku skuteczności zastosowanej przez 16 tyg. terapii nastąpiły w grupie adalimumabu jedynie w badaniu *REVEAL* i dotyczyły zaledwie 0,2% pacjentów. W grupie placebo natomiast rezygnacje z powodu skuteczności dotyczyły niedużego odsetka pacjentów (4,3–7,5%).

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych adalimumabem oraz placebo, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie 16 tyg. obserwacji.

Wykres 74.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION, REVEAL*)



Obliczony metodą Mantela-Haenszela bez korekt pól zerowych iloraz szans rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności dla porównania adalimumabu i placebo wynosi 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie adalimumabu stanowi 5% analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest znamiennej statystycznie na korzyść adalimumabu ($p < 0,0001$). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,469464 (df = 1), $p = 0,4932$, Cochran Q = 0,087188 (df = 1), $p = 0,7678$.

8.1.7.5. Działania niepożądane ogółem

W badaniach *CHAMPION*, *REVEAL* oraz *Asahina 2010* przedstawiono informacje o częstości występowania działań niepożądanych ogółem przez okres 16 i 24 tyg. obserwacji. W dwóch pierwszych eksperymentach analizowano te działania niepożądane, których częstość występowania w co najmniej 1 z analizowanych grup wyniosła $\geq 5\%$.

We wszystkich próbach klinicznych nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy ani zgonów, a w badaniach *REVEAL* i *Asahina 2010* dodatkowo nie odnotowano wystąpienia oportunistycznych infekcji, nowotworów (*Asahina 2010*), zastoinowej niewydolności serca (1 przypadek w grupie ADA w badaniu *REVEAL*), chorób demielinizacyjnych, reakcji alergicznych (1 przypadek w grupie ADA w badaniu *REVEAL*), zespołu toczeniopodobnego oraz zdarzeń hematologicznych (1 przypadek w grupie ADA w badaniu *REVEAL*). Działania niepożądane jakie wystąpiły u uczestników cechowały się najczęściej łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem. W obserwacji klinicznej *REVEAL* zaburzone wyniki laboratoryjne, które doprowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu, zaliczono do grupy działań niepożądanych. W większości działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 216.

Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	79 (73,8)
	PL		53	42 (79,2)
REVEAL* (II A)	ADA	16 tyg.	814	506 (62,2)
	PL		398	221 (55,5)
Asahina 2010 (II A)	ADA	24 tyg.	43	39 (90,7)
	PL		46	41 (89,1)

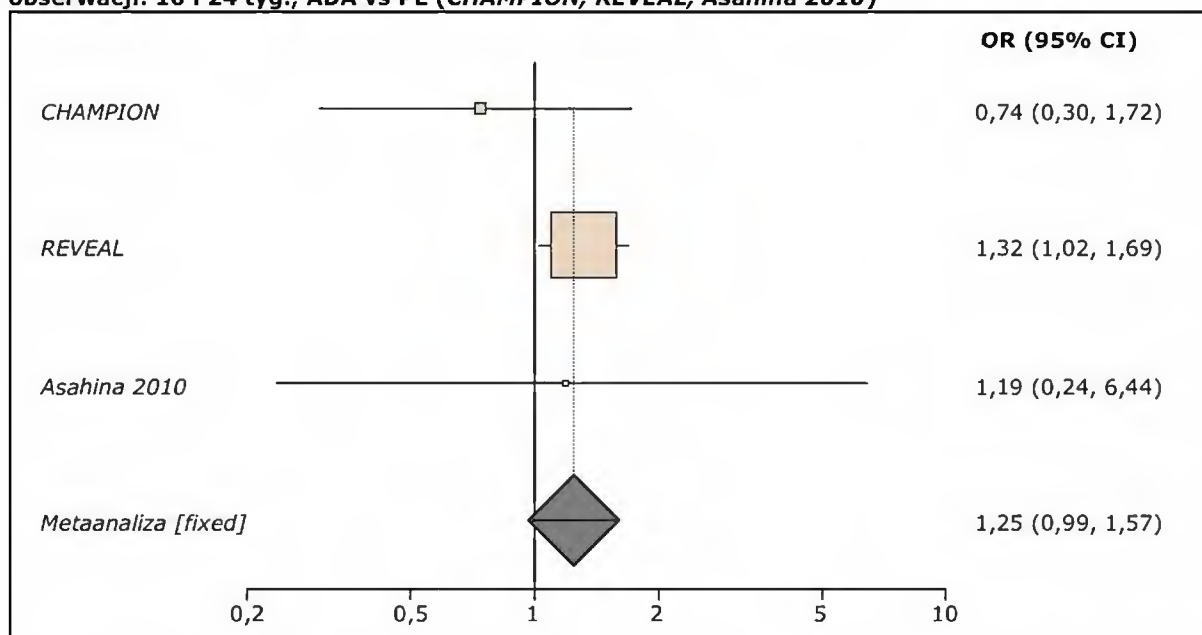
*AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w 1 z grup

Analizując powyższe dane można zauważyć, że odsetek pacjentów, u których w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. wystąpiły działania niepożądane był mniejszy w grupie leczonej adalimumabem (73,8%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (79,2%) w obserwacji *CHAMPION*. Odwrotna sytuacja miała miejsce w opracowaniu *REVEAL* i *Asahina 2010*, gdzie to w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane był mniejszy (55,5% oraz 89,1%) w odniesieniu do grupy terapii aktywnej (62,2% i 90,7%).

Na wykresie zaprezentowano metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których na skutek przyjmowanych terapii (adalimumab i placebo) wystąpiły działania niepożądane w okresie 16-24 tyg. obserwacji.

Wykres 75.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane – okres obserwacji: 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych wynosi 1,25 (95% CI: 0,99; 1,57). Otrzymany wynik znajduje się na pograniczu znamienności statystycznej ($p = 0,0664$). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanych wyników: Breslow-Day = 1,890483 (df = 2) $p = 0,3886$, Cochran Q = 1,870504 (df = 2) $p = 0,3925$.

8.1.7.6. Poważne działania niepożądane

We włączonych opracowaniach znalazły się informacje o częstości występowania poważnych działań niepożądanych (SAEs) w ciągu 16 (CHAMPION, REVEAL) i 24 (Asahina 2010) tygodni obserwacji.

W obserwacji klinicznej CHAMPION jako poważne działania niepożądane odnotowano w grupie adalimumabu zapalenie trzustki oraz powiększenie torbieli jajnika, natomiast w grupie placebo pojawienie się kamienia w prawym połączeniu miedniczkowo-moczowodowym.

W eksperymencie klinicznym REVEAL zdiagnozowano w grupie placebo jeden przypadek raka macicy. Natomiast w ramieniu terapeutycznym leczonym adalimumabem w 11 dniu potwierdzono przypadek raka piersi, oraz w 29 dniu obserwacji zdiagnozowano czerniaka skóry in situ.

W próbie klinicznej Asahina 2010 jedynie 1 SAE występujące u pacjenta z grupy ADA (zapalenie najądrza) było rozważane jako związane z zastosowaną terapią, pozostałe dwa w tej grupie były nie związane (zwichnięcie) lub prawdopodobnie nie związane (jaskra) z leczeniem adalimumabem.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, przedstawiono w tabeli.

Tabela 217.

Liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	2 (1,9)
	PL		53	1 (1,9)
REVEAL* (II A)	ADA	16 tyg.	814	15 (1,8)
	PL		398	7 (1,8)
Asahina 2010 (II A)	ADA	24 tyg.	43	3 (7,0)
	PL		46	2 (4,3)

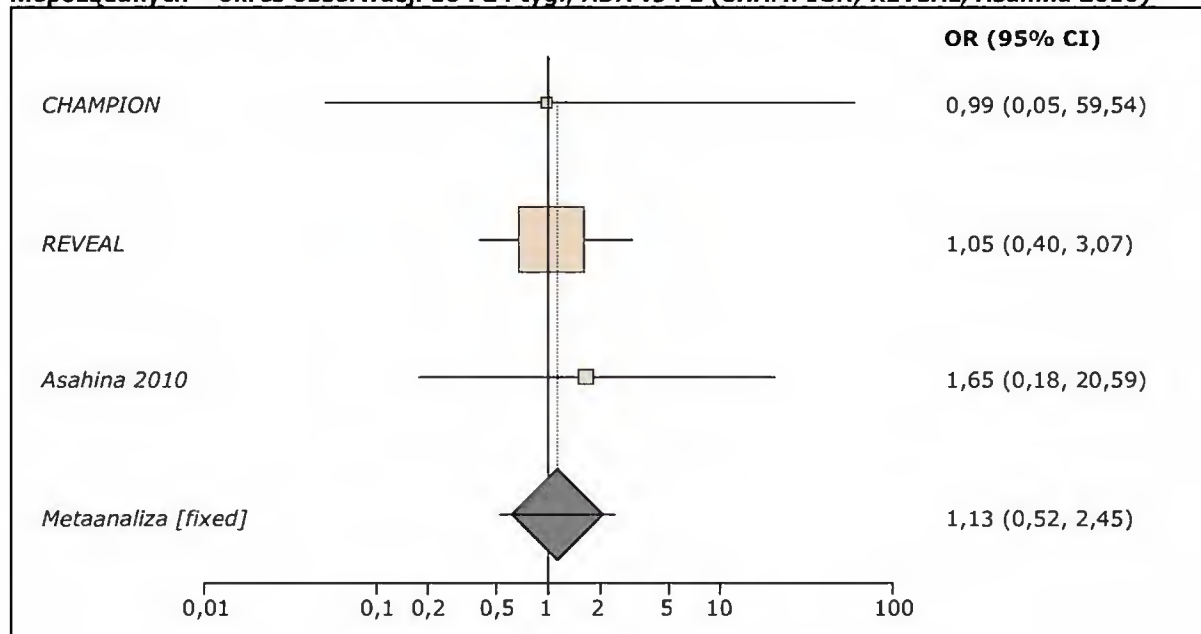
*AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w przynajmniej 1 z grup

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych w 16-tygodniowym okresie obserwacji była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (1,8% – 1,9%). Natomiast w okresie wydłużonym do 24 tygodni odnotowano nieznaczną przewagę pacjentów z grupy ADA (7%) w porównaniu do grupy PL (4,3%) (Asahina 2010).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, dla porównania adalimumabu z placebo. Metaanalizy wyników dokonano mimo różnic w okresach obserwacji analizowanych badań (16 i 24 tyg.).

Wykres 76.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania adalimumabu z placebo wynosi 1,13 (95% CI: 0,52; 2,45). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p = 0,9064). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,201865

(df = 2), p = 0,904, Cochran Q = 0,200192 (df = 2), p = 0,9048. Otrzymane wyniki nie wykazały istotnej heterogeniczności.

8.1.7.7. Ciężkie działania niepożądane

W dwóch próbach klinicznych REVEAL i Asahina 2010 autorzy poddają ocenie również ciężkie działania niepożądane (*severe adverse events*) w odpowiednio 16- i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Liczby wraz z odsetkami chorych, u których zaobserwowano ciężkie działania niepożądane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 218.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)

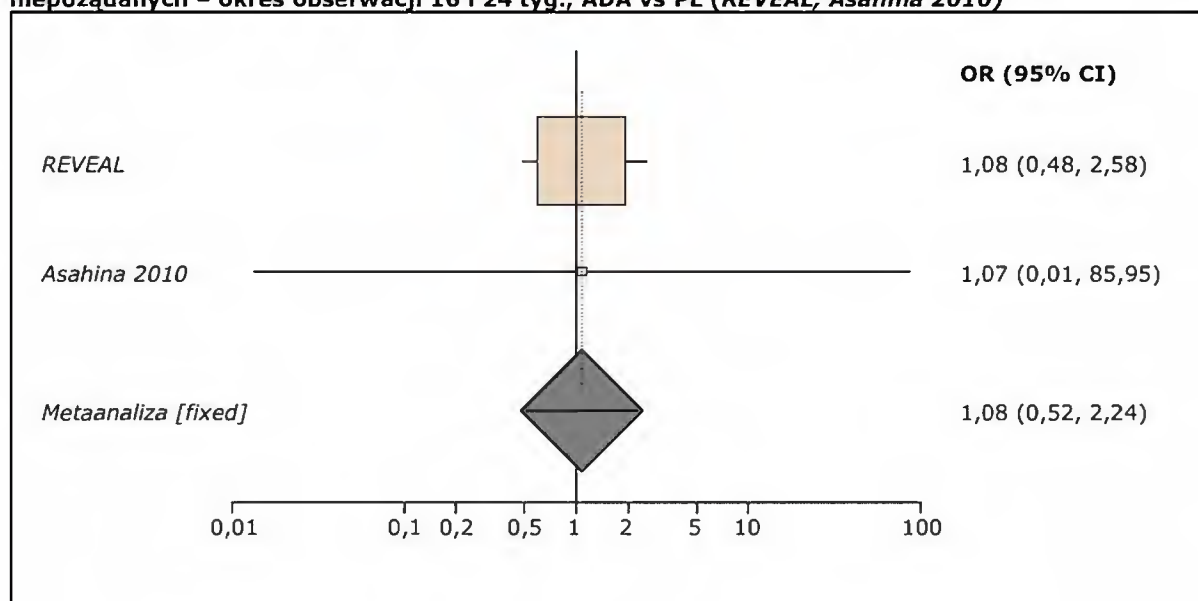
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
REVEAL* (II A)	ADA	16 tyg.	814	22 (2,7)
	PL		398	10 (2,5)
Asahina 2010 (II A)	ADA	24 tyg.	43	1 (2,3)
	PL		46	1 (2,2)

*AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w przynajmniej 1 z grup

Powyższe dane przedstawiają porównywalne w obu grupach choć nieznacznie większe odsetki w grupie ADA (2,3% - 2,7%) względem grupy PL (2,2% - 2,5%) dla obu analizowanych okresów obserwacji.

Przeprowadzoną metaanalizę przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 77.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania adalimumabu z placebo wynosi 1,08 (95% CI: 0,52; 2,24). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p = 0,9877). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 0,000016 (df = 1) p = 0,9968, Cochran Q = 0,000016 (df = 1) p = 0,9968. Otrzymane wyniki nie wykazały istotnej heterogeniczności.

8.1.7.8. Infekcje górnych dróg oddechowych

W eksperymencie klinicznym REVEAL jako punkt końcowy oceniono częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w czasie trwania 16 tyg. obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 219.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (REVEAL)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
REVEAL* (II A)	ADA	16 tyg.	814	59 (7,2)	2,14 (1,16; 4,21)
	PL		398	14 (3,5)	

*AEs, które wystąpiły u \geq 5% populacji badanej

Analizując dane zamieszczone w tabeli można zaobserwować, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych był w 16 tyg. okresie obserwacji dwukrotnie większy w grupie pacjentów otrzymujących adalimumab (7,2%) w porównaniu z grupą placebo (3,5%).

Różnica pomiędzy ramionami terapeutycznymi w eksperymencie REVEAL została określona jako istotna statystycznie (p = 0.01). Obliczony w oparciu o powyższe dane iloraz szans wystąpienia u pacjentów infekcji górnych dróg oddechowych po 16 tyg. obserwacji wynosi 2,14 (95% CI: 1,16; 4,21). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie osób, które przyjmowały adalimumab jest ponad 2 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamienne na korzyść placebo.

8.1.7.9. Ból głowy

W poddanych analizie badaniach (CHAMPION, REVEAL) jako punkt końcowy oceniano częstość występowania bólu głowy. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 220.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy* – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)

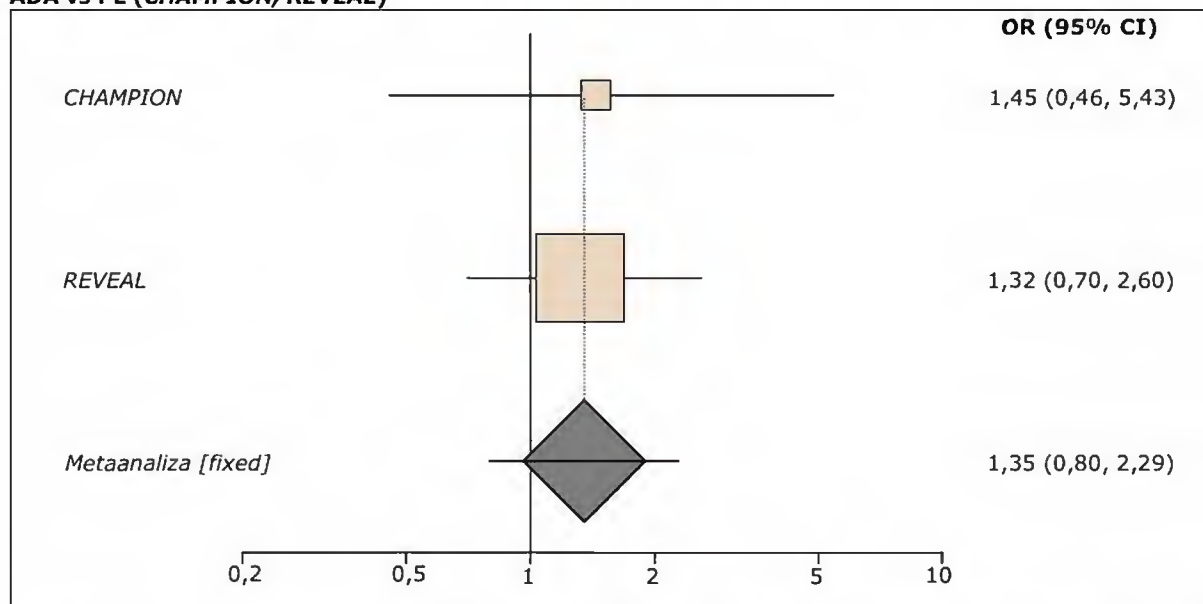
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	107	14 (13,1)
	PL		53	5 (9,4)
REVEAL (II A)	ADA	16 tyg.	814	40 (4,9)
	PL		398	15 (3,8)

*AE, które wystąpiły u \geq 5% pacjentów w przynajmniej 1 z grup

Dane zawarte w powyższej tabeli wskazują, że w przypadku 16 tyg. obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy był większy w grupie leczonych adalimumabem (13,1%) w porównaniu do tego odsetka w grupie placebo (9,4%) dla obserwacji CHAMPION. Natomiast w obserwacji REVEAL pomimo jednakowego okresu obserwacji, odnotowane wyniki dla omawianego punktu końcowego były w obu grupach do siebie zbliżone (4,9% oraz 3,8%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

Wykres 78.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu głowy dla porównania adalimumabu z placebo wyniósł 1,35 (95% CI: 0,80; 2,29). Wynik nie jest statystycznie znamieny ($p = 0,3247$). Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,020749 (df = 1), $p = 0,8855$, Cochran Q = 0,020744 (df = 1), $p = 0,8855$.

8.1.7.10. Nudności

Jedynie autorzy badania CHAMPION oszacowali liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie 16 tyg. trwania eksperymentu odnotowano wystąpienie nudności.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zaprezentowano w tabeli.

Tabela 221.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nudności– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	4 (3,7)	0,48 (0,09; 2,68)
	PL		53	4 (7,5)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej; [^]Obliczone na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, że odsetek pacjentów, u których

odnotowano wystąpienie nudności był w grupie adalimumabu dwukrotnie mniejszy (3,7%) niż w grupie placebo (7,5%).

W oparciu o dane z badania *CHAMPION* obliczono iloraz szans wystąpienia u pacjentów nudności w związku z zastosowaniem 16 tyg. terapii i jest on równy 0,48 (95% CI: 0,09; 2,68). Wynik nie jest statystycznie znamieny.

8.1.7.11. Ból stawów

Autorzy eksperymentu *CHAMPION* dokonali analizy dla punktu końcowego jakim był ból stawów w 16 tyg. trwania badania.

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których w ciągu analizowanego okresu obserwacji wystąpił ból stawów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego zamieszczono w tabeli.

Tabela 222.

Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił ból stawów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	6 (5,6)	3,09 (0,36; 144,78)
	PL		53	1 (1,9)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej; [^]Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych z tabeli można zaobserwować, że ból stawów na skutek 16 tyg. okresu leczenia w grupie adalimumabu występował częściej (u 5,6%) niż w ramieniu terapeutycznym, któremu podawano placebo (1,9%).

Na podstawie danych z badania obliczony iloraz szans wystąpienia bólu stawów dla porównania adalimumabu z placebo wynosi 3,09 (95% CI: 0,36; 144,78). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.1.7.12. Zapalenie nosogardła

W eksperymentach klinicznych *CHAMPION* i *REVEAL* poddano ocenie jako punkt końcowy częstość występowania zapalenia nosogardła (*nasopharyngitis*) w czasie 16 tyg. obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 223.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION, REVEAL*)

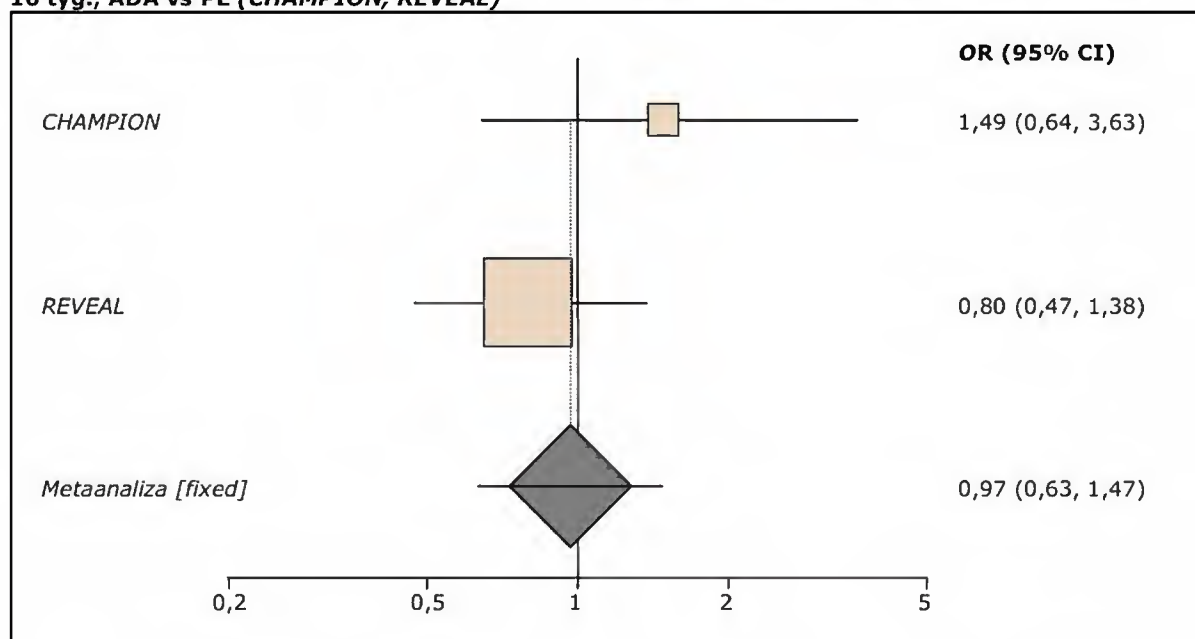
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	30 (28,0)
	PL		53	11 (20,8)
REVEAL* (II A)	ADA	16 tyg.	814	43 (5,3)
	PL		398	26 (6,5)

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji badanej;

Dane zawarte w powyższej tabeli wskazują, że w przypadku 16 tyg. obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła był w przypadku badania *REVEAL* podobnie niewielki w obu grupach (5,3% oraz 6,5%). Natomiast w eksperymencie *CHAMPION* w ramieniu terapeutycznym adalimumabu, zapalenie nosogardła dotyczyło wyraźnie większego odsetka pacjentów (28,0%) niż w ramieniu placebo (20,8%).

Wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła w okresie 16 tyg. leczenia adalimumabem i placebo.

Wykres 79.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION, REVEAL*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardła dla porównania adalimumabu wynosi 0,97 (95% CI: 0,63; 1,47). Wynik nie jest statystycznie znamieny ($p = 0,9549$). Wyniki testów heterogeniczności są następujące: Breslow-Day = 1,72399 ($df = 1$), $p = 0,1892$, Cochran Q = 1,713026 ($df = 1$), $p = 0,1906$. Otrzymane wyniki nie wykazały istotnej heterogeniczności.

8.1.7.13. Infekcje

We włączonych badaniach *CHAMPION*, *REVEAL* i *Asahina 2010* jako punkt końcowy oceniano częstość występowania infekcji.

Zestawienie liczb i odsetków pacjentów, u których odnotowano wystąpienie infekcji podczas trwania obserwacji (16 i 24 tyg.) zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 224.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje[^] – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (*CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	51 (47,7)
	PL		53	23 (43,4)
REVEAL** (II A)	ADA	16 tyg.	814	235 (28,9)
	PL		398	89 (22,4)
Asahina 2010** (II A)	ADA	24 tyg.	43	18 (41,9)
	PL		46	23 (50,0)

[^]AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w przynajmniej 1 z grup;

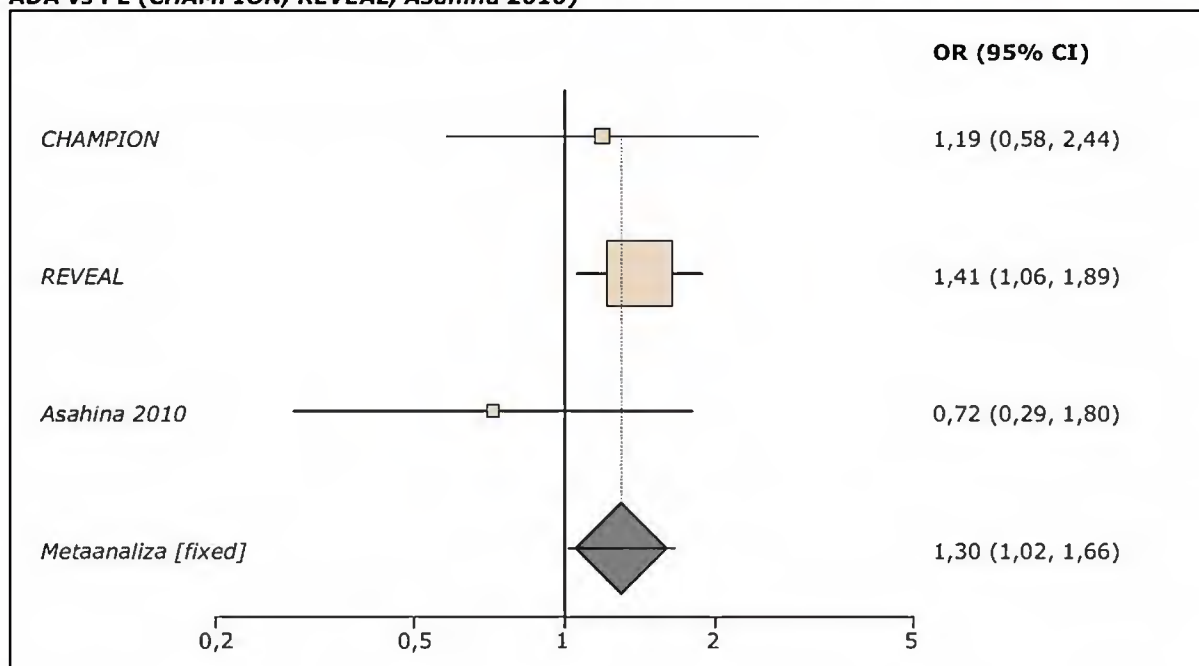
*Infekcje inne niż poważne, przy czym nie odnotowano poważnych infekcji;

**Określone jako infekcyjne AEs

Z danych zawartych w tabeli można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których w związku z zastosowaną terapią wystąpiły infekcje były nieco wyższe w grupie pacjentów leczonych adalimumabem (28,9 – 47,7%) w porównaniu do osób przyjmujących placebo (22,4 – 43,4%) (*CHAMPION* i *REVEAL*). Odwrotnie nieco wyższy odsetek pacjentów odnotowano w grupie PL (50%) w badaniu *Asahina 2010* w porównaniu do grupy ADA (41,9%).

Na poniższym wykresie zaprezentowano metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których w związku z zastosowaną terapią adalimumabem i placebo wystąpiły infekcje łącznie w obu okresach obserwacji (16 i 24 tyg.).

Wykres 80.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)



Iloraz szans wystąpienia infekcji obliczony w przeprowadzonej metaanalizie wynosi 1,30 (95 % CI: 1,02; 1,66). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie ($p = 0,0423$) na korzyść placebo. Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 2,3162 (df = 2) $p = 0,3141$, Cochran Q = 2,301831 (df = 2) $p = 0,3163$.

8.1.7.14. Poważne infekcje

Częstość występowania poważnych infekcji omówiono w dwóch eksperymentach klinicznych (CHAMPION i REVEAL). W badaniu CHAMPION znalazła się informacja, że w okresie 16 tyg. obserwacji nie wystąpiły żadne przypadki poważnych infekcji. Dla opracowania REVEAL natomiast obliczono iloraz szans wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 225.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje[^] – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR** (95% CI)
CHAMPION (II A)	ADA	16 tyg.	107	0 (0,0)*	-
	PL		53	0 (0,0)	
REVEAL * (II A)	ADA	16 tyg.	814	5 (0,6)	0,61 (0,13; 3,09)
	PL		398	4 (1,0)	

[^]AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w przynajmniej 1 z grup;

*Określone jako poważne infekcyjne AE;

** Obliczone na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, że w badaniu *REVEAL* odsetki dla omawianego punktu końcowego w obu grupach były zdecydowanie niskie (0,6% oraz 1,0%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych infekcji w okresie 16 tygodni obserwacji wynosi 0,61 (95% CI: 0,13; 3,09). Wynik ten nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.1.7.15. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W eksperymentach klinicznych *REVEAL* i *Asahina 2010* jako punkt końcowy analizowano częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia odpowiednio w 16 i 24 tygodniu trwania badania.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 226.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., ADA vs PL (*REVEAL*, *Asahina 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>REVEAL*</i> (II A)	ADA	16 tyg.	814	26 [^] (3,2)
	PL		398	7 [^] (1,8)
<i>Asahina 2010</i> (II A)	ADA	24 tyg.	43	8 (18,6)
	PL		46	3 (6,5)

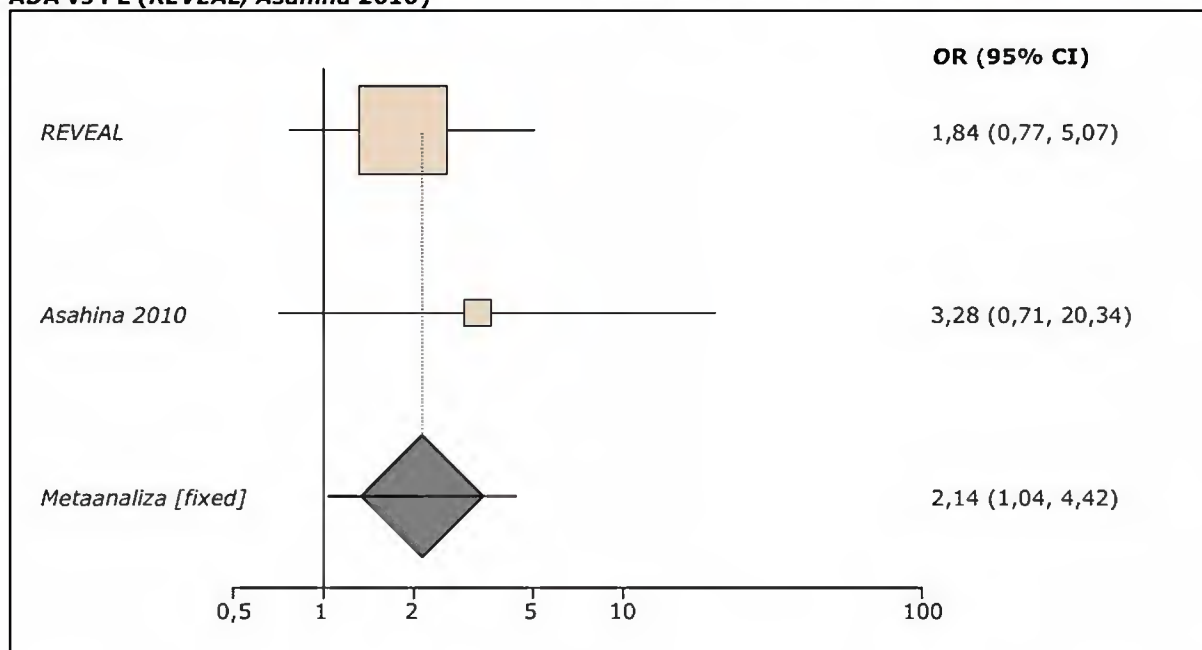
*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w 1 z grup;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu iniekcji zaobserwowano w grupie przyjmującej adalimumab (3,2% - 18,6%) w porównaniu do grupy referencyjnej (1,8% - 6,5%) w okresie obserwacji do 24 tyg. W opracowaniu *REVEAL* zamieszczono dodatkowo informację, że wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku, doprowadziło jednego pacjenta (0,1%) w grupie adalimumabu do rezygnacji z dalszego leczenia. Natomiast w próbie *Asahina 2010* określono, iż analizowane działanie niepożądane występowało w łagodnej postaci, nie prowadząc do znaczących problemów klinicznych ani do przerwania badania.

Poniżej na wykresie pokazano wykonaną metaanalizę danych odnośnie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pochodzących z dwóch analizowanych prób łącznie dla dwóch okresów obserwacji: 16 i 24 tygodnie dla porównania dwóch grup terapeutycznych.

Wykres 81.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy ilorz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji do 24 tyg. wynosi 2,14 (95% CI: 1,04; 4,42). Wynik ten wykazuje istotność statystyczną ($p = 0,051$). Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,480384 (df = 1), $p = 0,4882$, Cochran Q = 0,476145 (df = 1), $p = 0,4902$.

8.1.7.16. Świąd

Jedynie w eksperymencie CHAMPION przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie 16 tyg. leczenia pojawił się świąd.

Poniżej w tabeli zestawiono dane wraz z obliczonym ilorzem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 227.
Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił świąd wraz z obliczonym ilorzem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
CHAMPION* (II A)	ADA	16 tyg.	107	4 (3,7)	0,30 (0,06; 1,36)
	PL		53	6 (11,3)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w 1 z grup;

[^] Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony ilorz szans wystąpienia świądu u pacjentów w okresie obserwacji równym 16 tygodni wynosi 0,30 (95% CI: 0,06; 1,36). Otrzymany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

8.1.7.17. Nowotwory

Jedynie w badaniu *REVEAL* autorzy analizowali działanie niepożądane jakim jest wystąpienie nowotworu wśród pacjentów w okresie obserwacji równym 16 tyg. Autorzy ponadto donoszą, iż wśród odnotowanych przypadków nowotworów w żadnej z grup nie było chłoniaków, nieczerniakowy rak skóry pojawił się u 4 pts w grupie poddanej terapii adalimumabem i 1 pt w grupie placebo, a u odpowiednio 2 pts i 1 pt w grupie ADA i PL zaobserwowano inne typy nowotworów.

Poniżej w tabeli zebrano dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 228.

Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił nowotwór wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (*REVEAL*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
<i>REVEAL</i> * (II A)	ADA	16 tyg.	814	6 (0,7)	1,43 (0,33; 6, 28)^
	PL		398	2 (0,5)	

*AEs, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w 1 z grup;

^Obliczono metodą Peto

Zaobserwowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowotwory w grupie ADA w 16 tyg. okresie obserwacji i leczenia. Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 1,43 (95% CI: 0,33; 6,28) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.2. Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z adalimumabem 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 ośmiu badań z randomizacją (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012) oraz adalimumabu z placebo, na podstawie trzech badań z randomizacją (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010). Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera.

8.2.1. 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 na drodze randomizacji. Znaczące różnice w metodologii omawianych badań pojawiają się w okresie obserwacji, co może istotnie zaburzyć wyniki analizy pośredniej. W związku z powyższym, autorzy niniejszego raportu dokonali analizy pośredniej skuteczności etanerceptu z adalimumabem odrębnie dla dwóch okresów obserwacji: dla 16 tygodni oraz dla 24 tygodni. Natomiast przy ocenie bezpieczeństwa zastosowanych terapii agregacji danych dokonano bez uwzględnienia zastosowanych okresów obserwacji, łącznie dla 16 i 24 tyg. obserwacji.

8.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Poniżej przedstawiona została zsumowana charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badań porównujących etanercept z placebo oraz adalimumab 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 229.

Charakterystyka wyjściowa uczestników wszystkich badań analizowanych w porównaniach bezpośrednich etanercept (ETA) vs placebo (PL) oraz adalimumab (ADA) vs placebo (PL) i włączonych do porównania pośredniego etanercept vs adalimumab (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, Bagel 2012)

Parametr	ETA vs PL 8 badań				ADAvs PL 4 badania	
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50.	PL	ADA	PL
Liczba pacjentów, N	415	1011	96	969	965	497
Odsetek mężczyzn, %	64,82	64,88	61,5	68,31	67,46	67,00
Odsetek kobiet, %	35,18	35,65	38,5	31,69	32,54	33,00
Średni wiek w latach	45,78*	44,64*	45,9*	45,00*	43,97*	44,76*
Średni czas trwania łuszczycy, w latach	20,87*	18,62*	19,3*	18,47*	17,89*	18,17*
Średnia liczba punktów w skali PASI	18,69*	18,55*	21,4*	18,31*	19,64*	19,80*
Średnia wartość BSA w %	28,75*	26,45*	26,5*	26,51*	27,68*	27,85*
Średnia wartość wskaźnika jakości życia DLQI	12,04*	11,70*	13,2*	12,56*	11,23*	11,15*

*Średnia ważona liczebnością populacji

Do analizy włączono ogółem 1522 osób po stronie etanerceptu vs 969 osób po stronie placebo oraz 965 pacjentów po stronie adalimumabu vs 497 pts w grupie placebo. Odsetek mężczyzn we wszystkich włączonych badaniach wahał się od 61,5% do prawie 68%. W eksperymentach uczestniczyli pacjenci w wieku średnio ok. 44 do 46 lat z łuszczycą trwającą średnio od prawie 18 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: 18,52 – 21,4 pkt, 26,5 – 28,75% oraz 11,15 – 13,2.

Analizując powyższe dane, można stwierdzić, iż populacje pacjentów włączonych do porównywanych schematów terapeutycznych były zbliżone pod względem charakterystyk wyjściowych.

Tabela 230.
Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania badania; etanercept vs adalimumab (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)

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 Brak danych
Adalimumab	CHAMPION (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Szampony nie zawierające glikokortykosteroidów; Łagodne, nie podrażniające substancje działające zmiękczająco; Glikokortykosteroidy – słabo działające, stosowane miejscowo na dłoniach, spodzie stóp, twarzy, pod piersiami oraz pod pachami (nie krócej niż na 24h przed wizytami kontrolnymi w czasie badania). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	REVEAL (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Glikokortykosteroidy – słabo i umiarkowanie silnie działające, stosowane miejscowo na dłoniach, spodzie stóp, twarzy oraz na zgęciach. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych
	Asahina 2010 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> Łagodne lub umiarkowane kortykosteroidy stosowane zewnętrznie do twarzy, dłoni, stóp, głowy oraz pachwin. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych

*Uzupełniające dane odnośnie leczenia zabronionego można odnaleźć w kryteriach włączenia i wykluczenia pacjentów z badania

Informacje dotyczące leków dozwolonych oraz zabronionych w czasie leczenia etanerceptem oraz adalimumabem są niepełne. Należy jednak pamiętać, że we wszystkich badaniach leki miejscowo działające (w niskich dawkach), takie jak glikokortykosteroidy stosowane w okolicach głowy, twarzy, pach i pachwin były dozwolone.

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej adalimumabu w pośrednim porównaniu etanerceptu z adalimumabem, należy mieć na uwadze niewielkie różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych (jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusz DLQI – uzyskanie przez pacjentów wyniku „0” oraz „0” lub „1” na skali DLQI), które mogły wpłynąć na jakość wyników.

8.2.3. 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 adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dokonano odrębnej analizy dla dwóch okresów obserwacji: obejmującej krótki okres obserwacji 12 – 16 tygodni oraz dłuższy trwający 24 tygodnie.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 231.
Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i adalimumabu (dane dychotomiczne – iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, OR)

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			ADA vs PL OR (95% CI)	ETA vs ADA 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: 12–16 tygodni										
PASI 50	12,59 (8,78; 18,04)	24,84 (14,62; 42,23)	23,10 (7,25; 94,38)	17,32 (9,04; 33,19)	0,73 (0,35; 1,53)	1,43 (0,62; 3,32)	1,33 (0,32; 5,62)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 50	23,21 (7,77; 73,4)	bd	bd	13,57 (4,45; 42,68)	1,71 (0,35; 8,42)	bd	bd	NS	bd	bd
okres obserwacji: 12–16 tygodni										
PASI 75	15,62 (8,66; 28,17)	19,28 (13,71; 27,11)	27,00 (4,15; 1119,52)	31,48 (21,82; 45,43)	0,50 (0,25; 0,99)	0,61 (0,37; 1,01)	0,86 (0,05; 14,43)	IS [^]	IS [^]	NS
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 75	22,20 (5,90; 120,33)	bd	bd	15,38 (4,75; 53,77)	1,44 (0,21; 10,00)	bd	bd	NS	bd	bd
okres obserwacji: 12–16 tygodni										
PASI 90	22,49 (5,39; 93,84)	18,96 (10,32; 34,82)	7,05 (0,99; 306,07)	22,68 (5,94; 86,66) ^b	0,99 (0,14; 7,03)	0,84 (0,19; 3,64)	0,31 (0,01; 7,36)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 24 tygodnie										
PASI 90	30,49 (3,14; ∞) ^a	bd	bd	17,42 (3,59; 161,68)	1,75 (0,00; ∞)	bd	bd	NS	bd	bd

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

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			ADA vs PL OR (95% CI)	ETA vs ADA 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: 12–16 tygodni										
Odpowiedź w skali PGA	13,33 (7,62; 23,31)	21,79 (13,86; 34,26)	13,80 (3,21; 122,66)	30,76 (20,07; 47,15)	0,43 (0,21; 0,88)	0,708 (0,380; 1,320)	0,45 (0,07; 2,91)	IS	NS	NS
okres obserwacji: 12–16 tygodni										
Uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI	bd	7,54 (2,67; 21,31)	2,29 (0,87; 6,78)**	9,68 (6,04; 15,50)	bd	0,78 (0,25; 2,44)	0,24 (0,08; 0,73)	bd	NS	IS

**Obliczono metodą Peto;

*Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych;

^Na pograniczu istotności statystycznej;

**Analizowany punkt końcowy dotyczył uzyskania wyniku „0” lub „1” na skali DLQI;

^Stwierdzona heterogeniczność wyniku (random)

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 adalimumab nie uwzględniono z wyżej wymienionych powodów następujących punktów końcowych: procentowej poprawy w skali PASI, oceny nasilenia choroby w skali PtGA, oceny świądu skóry określonej przez pacjenta, obszaru zajętej powierzchni ciała zmianami łuszczycowymi w skali BSA oraz oceny jakości życia w skalach HAM-D, BDI, FACIT-F, SF-36 oraz EQ-5D, a także procentowej poprawy w skali DLQI. W interpretacji wyników analizy uwzględniającej okres obserwacji (12–16 oraz 24 tyg.) należy wziąć pod uwagę niezgodność w protokołach dotyczącą możliwości stosowania terapii towarzyszących.

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy etanerceptem i adalimumabem w populacji pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o ciężkim przebiegu. Przeprowadzona analiza skuteczności obejmowała interpretację takich punktów końcowych jak: PASI 50, PASI 75, PASI 90, odpowiedź na leczenie w skali PGA oraz ocenę jakości życia pacjentów w skali DLQI.

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 znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi.

Należy jednak podkreślić, iż po 12-16 tyg. leczenia etanerceptem podawanym w dawce 25 mg 2 razy w tyg. oraz 50 mg 2 razy w tyg. uzyskano wyniki na pograniczu istotności statystycznej w ocenie punktu końcowego: PASI 75.

Natomiast różnice istotne statystycznie na korzyść adalimumabu wykazano jedynie w przypadku odpowiedzi na leczenie określonej w skali PGA dla najniższej dawki etanerceptu tj. 25 mg 2 razy w tyg.

W ocenie jakości życia pacjentów z łuszczycą zwykłą w 16 tygodniu badania na podstawie średnich zmian liczby punktów w składowych skali SF-36 (PCS i MCS) względem wartości wyjściowych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami pacjentów leczonych adalimumabem vs placebo (odpowiednio dla PCS: od 3,7 do 4,6 vs od -0,4 do 0,4 i MCS: od 2,4 do 3,8 vs od -2,6 do 0,3). Na podstawie odczytanych z wykresów wartości średnich liczby punktów względem wartości wyjściowych dla porównania ETA vs PL w 12 tygodniowym okresie obserwacji obliczono również średnie zmiany liczby punktów, które w skali PCS wyniosły 3,9 vs 0,8 oraz w skali MCS: 3,4 vs 0,4. Zmiany te podobnie jak dla porównania bezpośredniego ADA vs PL są istotne statystycznie na korzyść etanerceptu i świadczą o podobnym profilu jakości życia pacjentów leczonych ETA i ADA.

Jakość życia oceniona na podstawie średniej zmiany liczby punktów w skali EQ-5D polepszyła się o 0,2 w grupie terapeutycznej stosującej adalimumab oraz 0,1 w grupie placebo w 16-tygodniowym okresie obserwacji. Ogromne istotne statystycznie i klinicznie różnice pomiędzy ramionami terapeutycznymi ADA vs PL odnotowano w skali EQ-5D VAS, gdzie średni wzrost liczby punktów wynosił 21,4 vs 5,7. Istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę jakości życia w 12 tygodniowym okresie obserwacji uzyskano również w grupie chorych otrzymujących etanercept vs placebo (średnia procentowa poprawa w skali EQ-5D względem wartości wyjściowych wyniosła 12% vs 2%). Średnia poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona

skalą analogową (EQ-VAS) wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść etanerceptu (6,8 punktów; poprawa o 11%) w porównaniu do grupy placebo (-4,9 punktów; pogorszenie o 8%). Wyniki te świadczą o podobnym profilu jakości życia pacjentów leczonych ADA i ETA.

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.

8.2.4. Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano bezpieczeństwo etanerceptu w dawkach 25 mg/2 razy na tydzień, 50 mg/2 razy na tydzień oraz 50 mg raz w tydzień vs adalimumab w dawce początkowej 80mg, a następnie 40 mg co 2 tydzień. Dokonano łącznej analizy, niezależnie od zastosowanego okresu obserwacji (łącznie dla 16 oraz 24 tyg. obserwacji).

Tabela 232.
Wyniki analizy pośredniej porównującej bezpieczeństwo stosowania etanerceptu z adalimumabem

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			ADA vs PL OR (95% CI)	ETA vs ADA 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)	0,40 (0,27; 0,61)	0,33 (0,05; 2,04)	1,23 (0,64; 2,36)	0,60 (0,17; 2,17)	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)	1,08 (0,44; 2,64)	0,56 (0,13; 2,38)	1,29 (0,35; 4,74)	0,43 (0,05; 3,99)	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)	0,05 (0,01; 0,19)#	1,80 (0,30; 10,65)	4,80 (0,21; 109,85)\$\$	4,40 (0,31; 62,43)\$\$	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Działania niepożądane	1,19 (0,85; 1,65)	1,22 (0,86; 1,74)	bd	1,25 (0,99; 1,57)	0,95 (0,64; 1,43)	0,98 (0,64; 1,49)	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	1,13 (0,52; 2,45)	0,85 (0,05; 13,31)	0,92 (0,25; 3,36)	bd	NS	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			ADA vs PL OR (95% CI)	ETA vs ADA OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
Ciężkie działania niepożądane	bd	0,66 (0,15; 2,99)	bd	1,08 (0,52; 2,24)	bd	0,61 (0,12; 3,23)	bd	bd	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Infekcje górnych dróg oddechowych	1,12 (0,75; 1,66)	0,92 (0,85; 1,30)*	0,85 (0,24; 3,44)	2,14 (1,16; 4,21)	0,52 (0,25; 1,12)	0,43 (0,22; 0,85) ^{ss}	0,40 (0,09; 1,74) ^{ss}	NS	IS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Ból głowy	1,61 (1,02; 2,56)	1,29 (0,87; 1,92)*	7,05 (0,99; 306,07)	1,35 (0,80; 2,29)	1,19 (0,59; 2,40)	0,96 (0,50; 1,85) ^{ss}	5,22 (0,28; 96,32) ^{ss}	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 16 tygodni										
Nudności	2,08 (0,29; 23,2)	0,82 (0,22; 3,10)	bd	0,48 (0,09; 2,68)	4,33 (0,27; 69,24)	1,71 (0,20; 14,69)	bd	NS	NS	bd
okres obserwacji: 12 - 16 tygodni										
Ból stawów	bd	1,17 (0,53; 2,55)	0,47 (0,03; 6,69)	3,09 (0,36; 144,78)	bd	0,38 (0,12; 8,40)	0,15 (0,003; 8,62)	bd	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 16 tygodni										
Zapalenie nosogardła	bd	1,41 (0,86; 2,33)	2,47 (0,26; 119,50)	0,97 (0,63; 1,47)	bd	1,45 (0,76; 2,80)	2,55 (0,12; 56,21)	bd	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 24 tygodni										
Infekcje	bd	1,35 (1,02; 1,77)	bd	1,30 (1,02; 1,66)	bd	1,04 (0,72; 1,50)	bd	bd	NS	bd

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			ADA vs PL OR (95% CI)	ETA vs ADA 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 - 16 tygodni										
Poważne infekcje	bd	0,64 (0,03; 13,69) [#]	bd	0,61 (0,13; 3,09) [§]	bd	1,05 (0,03; 32,96)	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)	2,14 (1,04; 4,42)	1,34 (0,55; 3,23)	1,72 (0,62; 4,76)	4,21 (0,22; 79,30)	NS	NS	NS
okres obserwacji: 12 - 16 tygodni										
Świąd	bd	0,14 (0,01; 2,26)	1,79 (0,52; 7,92)	0,30 (0,06; 1,36)	bd	0,47 (0,02; 10,65)	5,97 (0,75; 47,33)	bd	bd	NS
okres obserwacji: 12 - 16 tygodni										
Nowotwory	bd	2,61 (0,30; 22,81) [#]	bd	1,43 (0,33; 6,28) [*]	bd	1,83 (0,13; 25,05)	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;

^{^^} Stwierdzona heterogeniczność wyniku (*random*);

[§]Dotyczy poważnych infekcyjnych AEs;

^{§§}Dotyczy okresu obserwacji 12 - 16 tygodni

Pośrednia analiza porównująca bezpieczeństwo 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 parametrów, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

9. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest etanercept poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Enbrel® w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 6 sierpnia 2012 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) [redacted]

9.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem etanerceptu.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Enbrel® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) [redacted] jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [6], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [7] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [8], a także *Double Check MD* (<http://doublecheckmd.com>) [9] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [10].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) [redacted]

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia 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.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest etanercept podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane.

9.3. Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii etanerceptem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [3] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (górných dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd oraz gorączka. Po zastosowaniu ocenianej interwencji odnotowywano również ciężkie działania niepożądane. Stosowanie antagonistów TNF, w tym leku Enbrel®, może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel®. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę [3].

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [3].

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych) [3].

Tabela 233.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etanerceptu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Układ/narząd/działania niepożądane	Działania niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	▪ Infekcje (w tym górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	X					
	▪ Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)			X			
	▪ Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)				X		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	▪ Nieczerniakowy rak skóry			X			
	▪ Chłoniak, czerniak złośliwy				X		
	▪ Białaczka, rak z komórek Merkela						X
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	▪ Trombocytopenia			X			
	▪ Anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia				X		
	▪ Niedokrwistość aplastyczna					X	
Zaburzenia układu immunologicznego	▪ Reakcje alergiczne, powstawanie auto przeciwciał		X				
	▪ Układowe zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych)			X			
	▪ Ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza				X		
	▪ Zespół aktywacji makrofagów						X
Zaburzenia układu nerwowego	▪ Drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia				X		

Układ / narząd / działania niepożądane		Częstość występowania					
Działania niepożądane		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	<ul style="list-style-type: none"> Przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół <i>Guillain-Barré</i>, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa 					X	
Zaburzenia oka	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony naczyniowej oka 			X			
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca 				X		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> Choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc) 			X			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne, zapalenie wątroby 				X		
	<ul style="list-style-type: none"> Świąd 		X				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycyca krostkowa, głównie dłoni i stóp) 			X			
	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry) zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy 				X		
	<ul style="list-style-type: none"> Martwica toksyczno-rozplywna naskórka 					X	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny 				X		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk) 	X					
	<ul style="list-style-type: none"> Gorączka 		X				

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbliżony z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które w kontrolowanych badaniach klinicznych występowały u około 13,6 % pacjentów z łuszczycą zwykłą przyjmujących preparat Enbrel®, w porównaniu do 3,4% pacjentów przyjmujących placebo w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia [3]. Również bardzo często odnotowywano infekcje. Przy czym w kontrolowanych placebo próbach klinicznych na pacjentach z łuszczycą plackowatą do 24 tyg. nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych preparatem Enbrel® i pacjentów przyjmujących placebo.

Do częstych działań niepożądanych zaliczono: świąd, gorączkę oraz reakcje alergiczne i powstawanie autoprzeciwciał [3].

Wśród niezbyt często występujących działań niepożądanych znalazły się ciężkie infekcje, nieczerniakowy rak skóry, trombocytopenia, układowe zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej oka, choroba śródmiąższowa płuc i zmiany skórne tj. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycy. W badaniach klinicznych z podwójnie zaślepioną próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, spośród 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą leczonych lekiem Enbrel® stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry. U pacjentów leczonych etanerceptem zatwierdzono ciężkie infekcje obejmujące: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W czasie stosowania produktu Enbrel® obserwowano również ciężkie i śmiertelne zakażenia (bakterie, prątki, wirusy i grzyby). Enbrel® może zwiększać śmiertelność w przypadku rozpoznanej posocznicy [3].

Podczas stosowania produktu Enbrel® zgłaszano przypadki wystąpienia różnego typów nowotworów złośliwych w tym nowotworu piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak). Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel® obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń [3].

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia [3]:

- choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci;
- pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem;
- nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel®, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive re challenge*).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w internetowych bazach danych takich jak: *Double Check MD* (www.doublecheckmd.com) [9] oraz *RX List – The Internet Drug Index* (www.rxlist.com)

[10] odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu opisywanej substancji.

Do powszechnie występujących działań niepożądanych (występujących u > 8% przypadków) należą:

- infekcje dróg oddechowych (od 29% do 38% przypadków);
- zakażenia dróg oddechowych (od 29% do 38% przypadków);
- świąd (od 24,67% do 37% przypadków);
- podrażnienie miejscowe: podrażnienie skóry w miejscu iniekcji (od 24,67% do 37% przypadków);
- ból w miejscu wstrzyknięcia (od 24,67% do 37% przypadków);
- zaczerwienienie/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (od 24,67% do 37% przypadków);
- obrzęk (od 24,67% do 37% przypadków);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (20,89% przypadków);
- nudności (od 10% do 20,86% przypadków);
- ból głowy (od 17% do 20% przypadków);
- zapalenie nosa (nieżyt nosa) (12% do 18,42% przypadków);
- biegunka (18,4% przypadków);
- wytwarzanie autoprzeciwciał (od 11% do 15% przypadków);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- zawroty głowy (od 7% do 10% przypadków) [9].

Ponadto u pacjentów stosujących etanercept występuje zwiększone ryzyko rozwoju poważnych infekcji (w tym gruźlicy) i sepsy prowadzących do hospitalizacji a czasem nawet do zgonu (w większości pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone metotreksatem lub kortykosteroidami). Nie powinno się rozpoczynać leczenia etanerceptem u pacjentów z aktywną infekcją i sepsą (w przypadku ich obecności przerwać leczenie), natomiast wzmoczoną ostrożność należy podjąć w przypadku stosowania leku u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono nawracające infekcje lub z współistniejącymi schorzeniami np. cukrzyca, z predyspozycją do infekcji. Zaleca się ostrożność, jeśli lek jest stosowany u pacjentów z istniejącymi wcześniej lub niedawno rozpoznanymi zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. Zalecana jest ostrożność stosowania leku u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne zaburzenia hematologiczne i w razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie etanerceptem. Wyższe ryzyko rozwoju chłoniaków odnotowano w badaniach klinicznych u chorych stosujących blokery TNF w porównaniu do otrzymujących kontrolę. Stosowanie antagonistów w tym etanerceptu jest związane z reaktywacją zapalenia wątroby typu B u pacjentów będącymi przewlekłymi nosicielami tego wirusa (w większości pacjenci otrzymywali jednocześnie inne leki tłumiące układ odpornościowy). U pacjentów z niewydolnością serca należy również zachować ostrożność

w przypadku stosowania leku. Leczenie etanerceptem należy przerwać w przypadku wystąpienia zespołu toczeniopodobnego lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby [3].

Poniżej w tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań klinicznych kontrolowanych placebo [10].

Tabela 234.
Odsetek dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą, u których wystąpiły działania niepożądane na podstawie badań klinicznych kontrolowanych placebo [10]

Działania niepożądane	Odsetek pacjentów (%)	
	ETA [^] [N=876]	PL [N=359]
Zakażenia ogółem (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze)	27	28
Infekcje inne niż górnych dróg oddechowych	12	14
Infekcje górnych dróg oddechowych*	17	17
Reakcje w miejscu podania	15	6
Biegunka	3	2
Wysypka	1	1
Świąd	1	2
Pokrzywka	1	-
Nadwrażliwość	1	-
Gorączka	-	1

[^]Dotyczy dawek 25 mg raz w tyg., 25 mg 2 razy w tyg., 50 mg raz w tyg., 50 mg 2 razy w tyg.

*Najczęściej zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok oraz zapalenie nosogardzieli.

Badania pacjentów z łuszczycą zwykłą donoszą iż około 15% pacjentów stosujących Enbrel® doświadczyło od łagodnych do umiarkowanych reakcji w miejscu iniekcji leku (ból, obrzęk, rumień, świąd, krwawienie, zasinienie) podczas pierwszych 3 m-cy leczenia, które nie wymagały przerwania leczenia.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie tych produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją.

Tabela 235
Interakcje preparatu Enbrel® z innymi produktami leczniczymi [3]

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z ETA	Opis interakcji	Wskazania
Równoczesne stosowanie anakinry	<p>U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel® i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel® lub tylko anakinrą (dane historyczne). Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel® i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel®.</p>	<p>Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel® i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.</p>
Równoczesne leczenie abataceptem	<p>W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel® i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p>	<p>Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.</p>
Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny	<p>W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel®, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel® lub tylko sulfasalazynę.</p>	<p>Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.</p>
Szczepienia	<p>W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel®, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel®. Kliniczne znaczenie tego sprostowania nie jest znane.</p>	<p>Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel®. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel®.</p>
Brak interakcji		
<p>W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.</p>		

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla takich populacji pacjentów jak: pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz pacjenci z zaburzeniami

czynności nerek i wątroby. Zgodnie z ChPL preparatu Enbrel® [3] nie zaobserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel®. Zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, nie ma potrzeby dostosowania dawki (dawkowanie i sposób podawania produktu pozostają bez zmian). Należy jednak podkreślić, iż podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [7] odnaleziono dokument *FDA Advisory Committee Briefing Document Drug Safety and Risk Management Committee* z 2010 [11] oraz jego aktualizację zamieszczoną na stronach *Medline Plus* [12] z września 2011 r. zawierającą informację, w której stwierdza się, że stosowanie blokerów TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia infekcjami z udziałem dwóch bakterii: *Legionella* i *Listeria*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Redacted text block]

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.5. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono fazy *extension*, które stanowiły kontynuację randomizowanych badań włączonych do analizy głównej (*extension* do badań: *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*) i które zawierały dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w długim horyzoncie czasowym. Badania te ze względu na brak zaślepienia lub zmianę leczenia w grupie placebo na aktywną interwencję nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu. Ze względu na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją w tej części ujęte również zostały inne odnalezione badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (brak randomizacji, nieadekwatna grupa kontrolna lub jej brak).

Z włączonych prób randomizowanych stanowiących fazy *extension* eksperymentów zawartych w analizie głównej niniejszego raportu odnaleziono:

- *Leonardi 2003* [13], *Krueger 2006* [14], *Gordon 2006* [15] – fazy *extension* do badania *Leonardi 2003*;
- *Papp 2005* [16] – badanie włączone do analizy głównej z uwzględnioną fazą *extension*;
- *Tyring 2007* [17] – *extension* do badania *Tyring 2006*;
- *van de Kerkhof 2008* [18] – badanie włączone do analizy głównej z uwzględnioną fazą *extension*;
- *Leonardi 2010* [19] – badanie *extension* typu *open-label* do randomizowanych prób fazy III: *Leonardi 2003* i *Papp 2005* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w dwóch dawkach w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą;
- *Papp 2010* [20] – analiza *post-hoc* z 2 prób klinicznych *Papp 2005*, *Tyring 2006* wraz z publikacjami fazy *extension*.

Ponadto w procesie wyszukiwania odnaleziono następujące badania:

- *CRYSTEL* [21, 22, 23] – randomizowana próba typu *open-label* porównująca efektywność kliniczną (w tym ocenę bezpieczeństwa) etanerceptu stosowanego w terapii ciągłej w porównaniu z terapią przerywaną w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego;
- *Moore 2007* [24] – randomizowana próba kliniczna typu *open-label* porównująca efektywność kliniczną (w tym ocenę bezpieczeństwa) etanerceptu stosowanego w terapii ciągłej w porównaniu z terapią przerywaną w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego;
- *PRESTA* [25, 26] – randomizowana próba kliniczna typu *double-blind* porównująca efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w dwóch schematach terapeutycznych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą zwykłą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów;
- *Cassano 2006* [27] – badanie porównujące bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w dwóch schematach dawkowania w okresie 12 tyg. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą zwykłą;
- *NCT00332332* [28] – badanie nierandomizowane typu *open label* fazy IV dotyczące oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa etanerceptu u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą);
- *Gniadecki 2011* [29] – badanie obserwacyjne typu *adherence* porównujące leczenie etanerceptem, adalimumabem i infliksymabem w długim okresie obserwacji u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą;
- *Brunasso 2011* [30] – analiza retrospektywna porównująca bezpieczeństwo terapii etanerceptem, adalimumabem i infliksymabem w rzeczywistej praktyce klinicznej dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 39 miesięcy;

- *van Lumig 2011* [31] – badanie postmarketingowe oceniające profil bezpieczeństwa etanerceptu w 5-letnim horyzoncie czasowym w praktyce klinicznej;
- *Driessen 2009* [32] – badanie obserwacyjne w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych etanerceptem w codziennej praktyce klinicznej w okresie do 3 lat;
- *OBSERVE-5* [33] – wieloośrodkowe, 5-letnie badanie obserwacyjne IV fazydotyczące oceny profilu bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego w populacji pacjentów z łuszczycą zwykłą;
- *Sanchez-Regana 2010* [34] – badanie obserwacyjne prezentujące ocenę bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu do adalimumabu, infliksymabu oraz efalizumabu w populacji hiszpańskich pacjentów z łuszczycą plackowatą;
- *Kokelj 2006* [35] – nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej opisujące skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu u pacjentów z łuszczycą zwykłą i łuszczycowym zapaleniem stawów w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni;
- *Adamski 2011* [36] – badanie obserwacyjne oceniające zastosowanie etanerceptu w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą w praktyce dermatologicznej przez okres 24 tygodni.

oraz następujące przeglądy systematyczne/opracowania wtórne:

- *Borras – Blasco 2009* [37];
- *Dommasch 2011* [38];
- *Ko 2009* [39];
- *Langley 2010* [40];
- *Lecluse 2011* [41];
- *Sanchez Carazo 2006* [42];
- *Ryan 2011* [43].

Odnaleziono również opisy przypadków (*case-reports*), które włączono do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- *Fryrear 2004* [44];
- *Alcaide 2008* [45];
- *Ganguly 2009* [46];
- *Desimone 2010* [47];
- *Musumeci 2010* [48];
- *Garcia-Rabasco 2010* [49];
- *Herrera 2010* [50].

9.5.1. Profil bezpieczeństwa etanerceptu w oparciu o badania RCT

9.5.1.1. Fazy *extension* badań włączonych do analizy głównej

9.5.1.1.1 *Leonardi 2003* [13], *Krueger 2006* [14] oraz *Gordon 2006* [15]

W badaniu *Leonardi 2003* pacjenci na okres 12 tyg. zostali poddani procesowi randomizacji do jednej z czterech grup: 1) przyjmującej etanercept w niskiej dawce (25 mg raz na tydz.); 2) otrzymującej etanercept w średniej dawce (25 mg 2 razy w tyg.); 3) otrzymującej etanercept w wysokiej dawce (50 mg 2 razy na tydz.); 4) placebo. Następnie pacjenci z grupy placebo rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w średniej dawce (25 mg 2 razy w tyg.) przez kolejne 12 tyg. (pozostałe grupy przyjmowały w dalszym ciągu etanercept w dawkach, do których zostali uprzednio przypisani). Faza ta również była badaniem podwójnie zaślepionym. W analizie nie uwzględniono danych w grupie przyjmującej etanercept w dawce 25 mg raz w tygodniu, gdyż dawka ta nie jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

W poniższej tabeli zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 239.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podczas 24-tyg. okresu obserwacji (*Leonardi 2003*) [13]

Działania niepożądane	Liczby i odsetki pacjentów, n (%)		
	ETA 2x25 [N = 162]	ETA 2x50 [N = 164]	PL/ETA 2x25* N = 166 podczas otrzymywania placebo, następnie N = 153 podczas otrzymywania ETA 2x25
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	33 (20)	26 (16)	22 (14)
Ból głowy	20 (12)	14 (9)	19 (12)
Infekcje górnych dróg oddechowych	23 (14)	20 (12)	28 (17)
Siniec w miejscu wstrzyknięcia	5 (3)	8 (5)	9 (6)
Zmęczenie	12 (7)	5 (3)	7 (4)
Ból mięśniowy	12 (7)	7 (4)	7 (4)
Przypadkowe urazy	11 (7)	11 (7)	13 (8)
Zapalenie zatok nosa	10 (6)	8 (5)	3 (2)
Nudności	5 (3)	5 (3)	3 (2)
Wysypka	6 (4)	10 (6)	4 (2)

*Pacjenci otrzymywali placebo przez 12 tygodni, następnie rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu przez kolejne 12 tygodni

Po 24 tygodniach leczenia z badania zrezygnowało 22 pacjentów z grupy z etanerceptem w dawce 2 x 25 mg, 13 pacjentów z grupy z etanerceptem w dawce 2 x 50 mg oraz 21 pacjentów

z grupy placebo/etanercept 2 x 25 mg. Poniższa tabela zawiera liczby pacjentów, którzy dokonali rezygnacji z 24-tyg. okresu obserwacji z różnych powodów.

Tabela 240.

Rezygnacje pacjentów z badania podczas 24-tyg. okresu obserwacji (Krueger 2006) [14]

Powód rezygnacji	ETA 2x25 [N = 162]	ETA 2x50 [N = 164]	PL/ETA 2x25 [N = 166]
Ogółem, n	22	13	22
Działania niepożądane, n	7	5	8
Utrata z okresu obserwacji, n	4	3	3
Brak skuteczności leczenia, n	2	3	6
Odmowa pacjenta, n	4	1	4
Naruszenie protokołu badania, n	4	-	1
Zgony, n	1	-	-
Niewiadomy, n	-	-	-
Inne, n	-	1	-

Najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia w każdej z analizowanych grup podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji były działania niepożądane.

Pacjenci, którzy po 24-tygodniowym okresie leczenia nie uzyskali poprawy stanu skóry o co najmniej 50% ocenianej zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI zostali zdefiniowani jako PASI 50 *nonresponders* (Krueger 2006) natomiast pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (uzyskanie poprawy stanu skóry wg wskaźnika PASI 50) zostali zdefiniowani jako *responders* (Gordon 2006).

Wszyscy pacjenci zdefiniowani jako *nonresponders* (łącznie 157 pacjentów) rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu przez okres 36 tygodni w fazie bez zaślepienia (*open-label*). Wyniki dla tej grupy pacjentów zostały opisane w publikacji Krueger 2006. Leki podawane były w postaci zastrzyków podskórnych. W 36 tygodniu badania *open-label* pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w skali PASI50 po 12-tygodniowym okresie *open-label* mieli możliwość rezygnacji z badania. Natomiast pacjenci, którzy kontynuowali badanie po 36 tygodniu dalej otrzymywali etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (przez kolejne 12 tygodni). Badanie było wstępnie planowane na 72 tygodnie. Jednakże zostało zakończone przedwcześnie, gdyż 72-tygodniowy okres leczenia ukończyłoby tylko 3 pacjentów. Wyniki odnoszą się do 60-tygodniowego okresu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono powody rezygnacji z fazy *open-label*.

Tabela 241.

Liczby pacjentów określonych jako *nonresponders*, którzy zrezygnowali z badania podczas fazy *open-label* (Krueger 2006) [14]

Powód rezygnacji	n (%) [N = 157]
Ogółem	154 (98,1)*
Działania niepożądane	7 (4,5)*
Brak skuteczności	37 (23,6)*
Odmowa ze strony pacjenta	8 (5,1)*
Utrata z okresu obserwacji	1 (0,6)*
Zgony	1 (0,6)*
Wczesne zamknięcie badania	99 (63,1)*
Inne	1 (0,6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

U pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy stanu skóry o co najmniej 50% wg kryteriów wskaźnika PASI, etanercept był dobrze tolerowany. Autorzy publikacji *Krueger 2006* dokonali porównania, w zakresie występowania działań niepożądanych, między wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach fazy *double-blind* a wynikami dla etanerceptu uzyskanymi podczas fazy *open-label*. Parametrem opisującym ten związek jest standaryzowany współczynnik narażenia na zdarzenie (*exposure-adjusted event rate*), wyrażający ogólną liczbę zdarzeń przypadającą na pacjenta/rok.

Standaryzowanego współczynnika narażenia dla wszystkich działań niepożądanych oraz infekcji u pacjentów w fazie *open-label*, którzy nie uzyskali poprawy w skali PASI 50 (PASI 50 *nonresponders*) była zbliżona do wspomnianych działań niepożądanych oraz infekcji odnotowanych podczas początkowego 12-tygodniowego okresu z fazy podwójnie zaślepionej. Większość działań niepożądanych była łagodna lub o umiarkowanym stopniu natężenia. Podczas fazy *open-label* u 4 pacjentów odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, natomiast 7 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych, 1 pacjent zmarł po miesiącu od przyjęcia ostatniej dawki leku. Zgon nie miał jednak związku z zastosowanym leczeniem (pacjent cierpiał na gwałtowny zespół mózgu i zmarł z powodu nawracających napadów padaczkowych, aspiracji treści żołądkowej oraz zatrzymania krążenia). Podczas fazy *open-label* u 157 pacjentów odnotowano wystąpienie 212 działań niepożądanych, 14 poważnych działań niepożądanych, 183 infekcji oraz 1 poważną infekcję.

Natomiast wyniki pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% poprawę wg PASI, zdefiniowani jako *responders* (409 pacjentów) przedstawiono w publikacji *Gordon 2006*. Spośród 409 pacjentów włączonych do ww. próby klinicznej, u 347 pacjentów nastąpił nawrót choroby, a zatem otrzymali ponowne leczenie (*retreatment*), podczas którego chorzy rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w wcześniej ustalonych dawkach. Badanie zostało zakończone po 60-tygodniowym okresie, włączając w to 24-tygodniową fazę z podwójnym zaślepieniem. Spośród 347 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku podczas fazy *retreatment*, 297 pacjentów ukończyło pierwszą 12-tygodniową fazę *retreatment*.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas pierwszej 12-tygodniowej fazy *retreatment*.

Tabela 242.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie *retreatment* (Gordon 2006) [15]

Działania niepożądane	ETA 2x25 [N = 73]	ETA 2x50 [N = 87]	PL/ETA 2x25** [N = 74]
Działania niepożądane, ogółem	27* (37)	21* (24,1)	32* (43,2)
Infekcje, ogółem	25* (34,2)	23* (26,4)	22* (29,7)
Infekcje górnych dróg oddechowych	12* (16,4)	14* (16,1)	8* (10,8)
Objawy grypowe	4* (5,5)	2* (2,3)	3* (4,1)
Ból głowy	4* (5,5)	2* (2,3)	4* (5,4)
Nadciśnienie tętnicze	2* (2,7)	2* (2,3)	5* (6,8)
Zapalenie zatok obocznych nosa	0	2* (2,3)	2* (2,7)
Niepokój	0	0	4* (5,4)
Zapalenie żołądka i jelit	0	0	4* (5,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Pacjenci otrzymywali placebo przez 12 tygodni, następnie rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu przez kolejne 12 tygodni

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas fazy *retreatment* były zbliżone z działaniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas wstępnego 12-tygodniowego okresu *double-blind*. Większość działań niepożądanych była łagodna bądź o umiarkowanym stopniu natężenia. Odnotowano 7 przypadków poważnych, nieinfekcyjnych działań niepożądanych, 2 poważne infekcje w grupie leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu, podczas fazy *retreatment*. Nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy i infekcji oportunistycznych.

Na podstawie wyników uzyskanych w fazie *open-label* oraz *retreatment* można wnioskować o stabilnym profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania etanerceptu w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

9.5.1.1.2 Papp 2005 [16]

W badaniu *Papp 2005* pacjenci na okres 12 tygodni zostali zrandomizowani do dwóch grup otrzymujących etanercept podskórnie, w dawce 25 lub 50 mg 2 razy na tydzień lub do grupy przyjmującej placebo (faza *double-blind*). W fazie *double-blind* brało udział 583 pacjentów. Następnie po tym okresie wszyscy pacjenci, także z grupy placebo, rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy na tydzień przez kolejne 12 tygodni w otwartej próbie (*open-label*).

Z 559 pacjentów, którzy ukończyli podwójnie zaślepienie badanie *Papp 2005*, 557 włączono do drugiej fazy (*open-label*) badania trwającej kolejne 12 tygodni podczas, której wszyscy pacjenci przyjmowali etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu. Fazę *open-label* ukończyło 538 pacjentów.

Powody rezygnacji pacjentów z fazy *open-label* eksperymentu Papp 2005 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 243.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w fazie *open-label* (Papp 2005) [16]

Powód rezygnacji	ETA 2x25/ ETA 2x25** [N = 190]	ETA 2x50/ ETA 2x25** [N = 190]	PL/ETA 2x25** [N = 177]
Ogółem	5 (2,6)*	5 (2,6)*	9 (5,1)*
Działania niepożądane	2 (1,05)*	1 (0,9)*	3 (1,7)*
Brak skuteczności leczenia	1 (0,9)*	2 (1,05)*	4 (2,3)*
Utrata z okresu obserwacji	-	1 (0,9)*	2 (1,1)*
Odmowa pacjenta	1 (0,9)*	1 (0,9)*	-
Naruszenie protokołu	1 (0,9)*	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Wszyscy pacjenci w fazie *open-label* otrzymywali etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu.

Z powyższej tabeli wynika, iż z badania *open-label* częściej zrezygnowali pacjenci uprzednio zażywający placebo. Działania niepożądane oraz brak skuteczności leczenia były główną przyczyną rezygnacji z dalszego udziału w badaniu.

W poniższej tabeli umieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas fazy *open-label*. Analizowano działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła co najmniej 5% w jednej z grup.

Tabela 244.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie *open-label* (Papp 2005) [16]

Działania niepożądane	ETA 2x25/ ETA 2x25** [N = 190]	ETA 2x50/ ETA 2x25** [N = 190]	PL/ETA 2x25** [N = 177]
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	9 (5)	7 (4)	18 (10)
Infekcje górnych dróg oddechowych	30 (16)	24 (13)	29 (16)
Ból głowy	9 (5)	11 (6)	6 (3)
Siniec w miejscu wstrzyknięcia	12 (6)	5 (3)	4 (2)
Przypadkowe urazy	7 (4)	9 (5)	11 (6)
Objawy grypowe	11 (6)	3 (3)	3 (2)

*Wszyscy pacjenci w fazie *open-label* otrzymywali etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym odnotowanym w czasie fazy *open-label* był ból głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona podczas fazy *double-blind* oraz podczas fazy *open-label*.

Na podstawie danych zawartych w próbie *Papp 2005* leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, etanerceptem podawanym w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu w długim okresie czasu (24-tygodnie) można uznać za bezpieczne.

9.5.1.1.3 Tying 2007 [17]

Badanie *Tying 2006* obejmowało 618 pacjentów, którzy zostali poddani procesowi randomizacji do grupy z etanerceptem w dawce 50 mg podawanym 2 razy w tygodniu lub do grupy z placebo. Okres badania prowadzony w warunkach podwójnego zaślepienia wynosił 12 tyg. i został przedstawiony w analizie głównej nieniejszego raportu. Następnie pacjenci uczestniczyli w 84-tygodniowej fazie bez zaślepienia (*open-label*). W fazie *open-label* uczestniczyło 591 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali wówczas etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu. Wyniki tej części badania zostały opisane w publikacji *Tying 2007*.

Szczegółowe dane dotyczące rezygnacji z leczenia zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 245.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia podczas 84-tygodniowej fazy *open-label* (*Tying 2007*) [17]

Powód rezygnacji	ETA 2x50/ETA 2x50** [N = 304]	PL/ETA 2x50** [N = 287]
Ogółem	71 (23,4)*	56 (19,5)*
Działania niepożądane	16 (5,3)*	15 (5,2)*
Decyzja administracyjna	-	1 (0,3)*
Wycofanie zgody	29 (9,5)*	17 (5,9)*
Zgony	-	2
Postęp choroby	9 (3)*	5
Utrata z okresu obserwacji	7 (2,3)*	9
Niestosowanie się do zaleceń	7 (2,3)*	5
Ciąża	1 (0,3)*	1
Naruszenie protokołu	1 (0,3)*	-
Inne	1 (0,3)*	1

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Wszyscy pacjenci w fazie *open-label* otrzymywali etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu

Głównymi powodami rezygnacji z fazy *open-label* było wycofanie zgody oraz wystąpienie działań niepożądanych. Trwającą 84 tygodnie fazę *open-label*, ukończyło ogółem 464 pacjentów.

Autorzy publikacji *Tying 2007* dokonali oceny działań niepożądanych za pomocą współczynnika narażenia na zdarzenie (*exposure-adjusted event rate*). Współczynnik narażenia na zdarzenie wyraża ogólną liczbę zdarzeń przypadających na 100 pacjentów/rok.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 246.
Współczynnik narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok w ciągu 96-tygodniowym okresie obserwacji (Tyring 2007) [17]

Działania niepożądane	ETA [N = 598]	PL [N = 306]
Nieinfekcyjne działania niepożądane	158,0	418,8
Infekcje	103,9	130,5
Poważne nieinfekcyjne działania niepożądane	7,7	6,1
Zgony	0,2	0,0
Poważne infekcje	1,2	1,5
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	12,3	6,1
Ból głowy	9,2	36,4
Krwotoki w miejscu wstrzyknięcia	5,8	24,3
Ból stawów	4,8	19,7
Ból pleców	5,2	4,6
Infekcje górnych dróg oddechowych	20,2	24,3

Z powyższych informacji wynika, iż współczynnik narażenia na zdarzenie dla nieinfekcyjnych działań niepożądanych, bólu głowy, krwotoków w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu stawów był wyższy w grupie pacjentów zażywających placebo, natomiast współczynnik narażenia dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia był wyższy w grupie leczonej etanerceptem. W przypadku pozostałych działań niepożądanych wartości współczynnika EAER rozkładają się podobnie w obu grupach.

Nie zaobserwowano zwiększenia wartości współczynnika narażenia na zdarzenie (EARs) pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupie etanerceptu po 12 tygodniach leczenia (faza *double-blind*) a wynikami po 96 tygodniach leczenia. Współczynnik EARs dla działań niepożądanych po 12 tygodniach leczenia wyniósł 465,9 zdarzeń/100 pacjentów/rok, natomiast po 96 tygodniach leczenia wyniósł 274,1 zdarzeń/100 pacjentów/rok; w przypadku infekcji wartość współczynnika wynosiła 183,4 zdarzeń/100 pacjentów/rok, po 12 tygodniach i 103,9 zdarzeń/100 pacjentów/rok, po 96 tygodniach leczenia.

Podczas trwania badania odnotowano wystąpienie 9 nowotworów złośliwych (wyłączając nieczerniakowe raki skóry oraz raki *in situ*) oraz 14 nieczerniakowych raków skóry, 1 przypadek białaczki oraz 1 przypadek chłoniaka.

Podsumowując wyniki uzyskane w badaniu *Tyring 2007*, profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii z zastosowaniem etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego można uznać za stabilny.

9.5.1.1.4 van de Kerkhof 2008 [18]

Badanie RCT *van de Kerkhof 2008* zostało opisane w analizie głównej (12 tyg. fazy *double-blind*), gdzie przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu. Fazę wstępną ukończyło 89% pacjentów. Po fazie zaślepienia 126 pts uczestniczących w próbie przez kolejne 12 tygodni przyjmowało etanercept w dawce 50 mg 1 raz tyg. w warunkach *open-label (extension)*: 90 pts kontynuowało ETA, a 36 pts, którzy wcześniej przyjmowali placebo zmienili leczenie na ETA (PL-ETA). Fazę *extension* ukończyło 122 pts (97%), w tej fazie 4 pts przerwało leczenie (2 pts z powodu działań niepożądanych oraz 2 pts z powodu braku skuteczności). Łącznie w okresie 24 tygodni leczenie przerwało 20 pts (8 pts z powodu AEs, 8 pts z powodu braku skuteczności i 4 pts z innych powodów).

Profil bezpieczeństwa na podstawie wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia podczas fazy *extension* został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 247.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia etanerceptem w fazie *extension* (*van de Kerkhof 2008*) [18]

Działania niepożądane		PL-ETA [N = 36]	ETA [N = 90]
Ból brzucha, n (%)		0 (0,0)	3 (3,3)
Zmęczenie, n (%)		1 (2,8)	4 (4,4)
Ból pleców, n (%)		2 (5,6)	0 (0,0)
Nadciśnienie, n (%)		2 (5,6)	3 (3,3)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, n (%)		1 (2,8)	4 (4,4)
Ból stawów, n (%)		0 (0,0)	3 (3,3)
Niepokój, n (%)		0 (0,0)	3 (3,3)
Świąd, n (%)		2 (5,6)	8 (8,9)
Infekcje, n (%)	Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	4 (4,4)
	Zapalenie tkanki łącznej/ropień	0 (0,0)	3 (3,3)
	Zapalenie gardła/krtani	3 (8,3)	6 (6,7)
	Zapalenie zatok	1 (2,8)	5 (5,6)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	2 (5,6)	12 (13,3)
Objawy grypopodobne		1 (2,8)	8 (8,9)

Podsumowując powyższe dane można stwierdzić, iż etanercept był dobrze tolerowany w okresie 24 tygodni obserwacji wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zaistniałymi w okresie leczenia były: infekcje górnych dróg oddechowych (11,1%), świąd (7,9%) i objawy grypopodobne (7,1%) i zapalenie gardła/krtani (7,1%). Podczas 24 tygodni obserwacji nie zaobserwowano żadnych przypadków zgonów, poważnych infekcji, infekcji

oportunistycznych (włączając gruźlicę), chorób demielinizacyjnych, nieprawidłowości parametrów hematologicznych i wątrobowych i nowotworów.

9.5.1.1.5 *Leonardi 2010* [19]

Próba kliniczna *Leonardi 2010* stanowi fazę *extension* bez zaślepienia (typu *open-label*), w której w długim okresie obserwacji (72 tyg.) oceniano profil bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w dwóch dawkach: 50 mg/2 razy tyg. oraz 50 mg/tydz. Do eksperymentu włączono łącznie 912 pacjentów, z czego 74% pts z prób fazy III (*Leonardi 2003* – 439 pts, *Papp 2005* – 473 pts). Kryteria włączenia zakładały udział pacjentów we wcześniej wymienionych dwóch randomizowanych próbach i zostały przedstawione w analizie głównej powyższych badań. Do dodatkowych kryteriów włączenia należały: negatywny wynik testu na HIV oraz ciążyowego, prawidłowy lub klinicznie nieistotny obraz płuc w badaniu RTG i prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT, AST, hemoglobina $\geq 8,5$ g/dl, płytki krwi $\geq 25000/\text{cm}^3$, leukocyty ≥ 3500 komórek/ cm^3 oraz kreatynina ≥ 2 mg/dl).

Przez pierwsze 12 tygodni badania *extension* wszyscy chorzy otrzymywali etanercept w postaci podskórnych iniekcji w dawce 50 mg raz w tygodniu. Po tym okresie pacjenci spełniający kryteria włączenia mogli utrzymywać leczenie w tej samej dawce lub zwiększyć dawkę do 50 mg dwa razy w tygodniu. Zwiększenie dawki było nieodwracalne i stosowane u pacjentów, którzy spełnili którekolwiek z poniższych kryteriów po co najmniej 12 tyg. leczenia:

- nie uzyskanie PASI 75 w porównaniu do wartości wyjściowych określonych w pierwotnym badaniu fazy III;
- uzyskanie PASI 75, lecz znacząca choroba przejawiająca się w objęciu większości powierzchni ciała;
- uzyskanie PASI 75, lecz klinicznie znacząca choroba przejawiająca się na powierzchni ciała wymagającej wysokiej kosmetyki i funkcjonalności (twarz, skóra głowy, ręce, dłonie i stopy).

Spośród 912 pacjentów włączonych do badania u 591 pts (64,8%) zastosowano wzrost dawki ETA (do 50 mg/2 razy w tyg.) po 12 tyg. fazy *extension*, natomiast pozostałych 321 pts (35,2%) kontynuowało pierwotnie zastosowaną dawkę ETA (50 mg 1 raz w tyg.) przez cały okres badania.

Ocena bezpieczeństwa opisywanego badania zawierała dane dotyczące działań niepożądanych, poważnych infekcji, nowotworów, zmian parametrów laboratoryjnych stopnia 3 i 4 oraz obecność przeciwciał do etanerceptu.

Autorzy zdefiniowali ukończenie badania, jeśli pacjent ukończył 48 tygodni lub 72 tygodnie leczenia. Poniżej przedstawiono częstość rezygnacji pacjentów z analizowanej fazy *extension* w dwóch okresach leczenia z uwzględnieniem najczęstszych powodów rezygnacji.

Tabela 248.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (Leonardi 2010) [19]

Powód rezygnacji, n (%)	ETA 50 [N = 321]	ETA 2x50 [N = 591]
Ogółem w okresie 48 tyg.	68 (21,18)*	26 (4,40)*
Ogółem w okresie 72 tyg.	187 (58,26)*	240 (40,61)*
Utrata z okresu obserwacji	23 (2,52)*	
Wycofanie zgody pacjenta	20 (2,19)*	
Działania niepożądane	19 (2,08)*	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Poniżej zaprezentowano dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych w czasie trwania fazy extension badania *Leonardi 2010*.

Tabela 249.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz ze współczynnikiem narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok w fazie extension (72 tyg.) (Leonardi 2010) [19]

Działanie niepożądane (AEs)	n (%) ogółem N = 912	Współczynnik narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok, $r = e/E \times 100$		
		Ogółem N = 912 E = 1056,2	ETA 50 N = 321 E = 327,4	ETA 50 i ETA 2x50. N = 591 E = 728,8
Ogółem AEs	bd	235,7	254,7	227,2
Nieinfekcyjne AEs	bd	135,7	151,8	128,4
Infekcyjne AEs	bd	95,2	97,1	94,4
Poważne nieinfekcyjne AEs	46 (5,04)*	5,6	8,6	4,3
Poważne infekcje	12 (1,32)*	1,6	0,9	1,9
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	bd	4,8	5,8	4,4
Nowotwory	6 (0,66)	1,5	bd	bd
Zgony [^]	1 (0,11)*	bd	bd	bd
Przeciwciała do ETA	130 (15,2)*	bd	bd	bd

e – zdarzenie, E – całkowita liczba lat ekspozycyjnych;

n – liczba pacjentów otrzymujących co najmniej 1 dawkę etanerceptu;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Zgon był spowodowany nowotworem złośliwym o nieznanym pochodzeniu;

*Odsetek podany na liczbę pacjentów, u których udostępniono próbki do wykonania analizy (857 pts);

bd – brak danych

W analizowanym okresie obserwacji u 12 pacjentów (3 pts z grupy ETA 50 oraz 9 pts z grupy ETA 2x50) odnotowano 17 zdarzeń poważnych infekcji, z których najczęściej występującymi były zapalenie płuc (3 pts ETA 50) oraz zapalenie tkanki łącznej 2 pts (1 pt: ETA 50 oraz 12 pt ETA

2x50). Wszystkie inne poważne infekcje wystąpiły jednokrotnie w grupie ETA 50 mg/1 i 2 x tyg. (zapalenie wyrostka i ropień; nieżyt żołądka i jelit, grypa; nieżyt żołądka; ból kończyny i przebarwienia skóry; wywołane przez paciorkowce zapalenie powięzi, zapalenie mięśni i szok septyczny; zapalenie uchyłka; zapalenie wątroby typu C (pacjent usunięty z badania).

Spośród 59 poważnych nieinfekcyjnych AEs zaobserwowanych u 46 pts podczas trwania próby klinicznej najczęściej odnotowano krwiaki (2 pts w grupie ETA 50) oraz zawał mięśnia sercowego i kamica nerkowa (po 2 pts w grupie ETA 50 mg/1 i 2 x tyg.).

Nowotwory wystąpiły u 6 pts podczas 72-tygodniowego okresu leczenia. Dwa z nich zidentyfikowano jako złośliwe czerniaki skóry (1 pt ukończył badanie, a jeden przerwał uczestniczenie w eksperymencie), 2 przypadki stanowiły złośliwe nowotwory nieznanego pochodzenia (1 z nich doprowadził do zgonu pacjenta, a drugi do przerwania badania), a u dwóch chorych rozpoznano odpowiednio raka pęcherza moczowego (pt przerwał badanie) oraz raka prostaty (pt ukończył badanie). Liczba przypadków (zdarzeń) raka kolczystokomórkowego wyniosła 5, nie różniąc się znacząco od oczekiwanej liczby zdarzeń wystąpienia tych nowotworów w Rejestrze Raka Skóry z Południowo-wschodniej Arizony (*Southeastern Arizona Skin Cancer Registry*) wynoszącej 2,9, lecz istotnie przeważając tę liczbę z danych z Minnesoty (*Rochester Epidemiology Project in Minnesota*) równą 1,2. Liczba obserwowanych zdarzeń raka podstawnokomórkowego skóry wynosiła 5 przypadków i była istotnie statystycznie niższa od oczekiwanej liczby 11,9 pochodzącej z rejestru z Arizony (brak danych pochodzących z Minnesoty).

Tabela 250.
Parametry laboratoryjne (Leonardi 2010)

Punkt końcowy	
Parametry laboratoryjne	Większość nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych miało charakter łagodny lub umiarkowany. Choć 19 wyników testów badań było stopnia 3 i 4 nie prowadziły one do znaczących klinicznie działań niepożądanych. Bezpieczeństwo stosowania interwencji było podobne zarówno u pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na przeciwciała ETA, jak i osób z negatywnymi wynikami.

Współczynnik narażenia na poważne infekcje w grupie, w której zwiększono dawkę ETA wyniósł 1,9/100 pts/rok w porównaniu do 0,9/100 pts/rok dla grupy, która utrzymywała tę samą dawkę leku. Jednakże w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, poważnych AEs czy infekcyjnych AEs nie zaobserwowano znaczących różnic we współczynnikach narażenia na poszczególne AEs pomiędzy grupami stosującymi lek w tej samej oraz zmienionej dawce. Współczynnik narażenia na nowotwory w niniejszym badaniu wyniósł 1,5 zdarzenia/100 pacjento-lat i jest porównywalny ze współczynnikami narażenia na nowotwory obliczonymi w programie Medicaid (1,9 zdarzeń/100 pacjento-lat dla chorych z mniej poważną łuszczycą i 2,9 zdarzeń/100 pacjento-lat dla chorych z poważną łuszczycą).

Podczas trwania fazy *extension* nie zaobserwowano żadnego przypadku gruźlicy, infekcji oportunistycznej, choroby demielinizacyjnej czy chłoniaka.

Podsumowując dane z fazy *extension* badania *Leonardi 2010* można stwierdzić, iż etanercept był dobrze tolerowanym lekiem podczas 72 tygodni trwania eksperymentu u pacjentów z łuszczycą zwykłą. Autorzy dodają, iż ustabilizowany profil bezpieczeństwa etanerceptu powinien się utrzymywać przez 2,5 roku terapii.

9.5.1.1.6 *Papp 2010* [20]

Badanie *Papp 2010* stanowi analizę *post hoc* danych pochodzących z 2 prób klinicznych włączonych do analizy głównej: *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz faz *extension* ww. badań opisanych w następujących publikacjach: *Elewski 2007*, *Leonardi 2010*, *Tyring 2007*, *Papp 2008* (abstrakt) i *Papp 2009* (abstrakt). Do analizy włączono 506 dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy uczestniczyli przynajmniej w jednej z ww. prób klinicznych. Z uwagi na bardzo długi okres obserwacji (wynoszący 4 lata) wyniki z powyższego opracowania wtórnie postanowiono włączyć do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Pacjenci rozpoczęli przyjmowanie etanerceptu w jednej z dwóch prób klinicznych: *Papp 2005* lub *Tyring 2006* (z *extension Tyring 2007*) trwających odpowiednio 12 i 24 miesiące. Po ukończeniu pierwszego z wymienionych badań pacjenci kontynuować leczenie w kolejnych fazach *extension* opisanym w publikacjach: *Elewski 2007* i *Leonardi 2010* (20 pts nie kontynuowało badania *extension*), a następnie w próbach *Papp 2008* i *Papp 2009* (24 pts nie kontynuowało fazy *extension*), których czas trwania wynosił odpowiednio 12 – 18 miesięcy oraz 24 miesiące. Z kolei pacjenci, którzy ukończyli 24-miesięczne badanie *Tyring 2006* (z *extension Tyring 2007*) mogli bezpośrednio zostać włączeni do faz *extension Papp 2008* i *Papp 2009* (7 pts nie kontynuowało *extension*) trwających 12 miesięcy. Finalnie z 506 osób włączonych do analizy ostatnie badanie *extension* ukończyło 307 pacjentów (60,7%).

Interwencje badań *Papp 2005* i *Tyring 2006* zostały opisane w analizie głównej, a dane z *Tyring 2007* i *Leonardi 2010* opisano powyżej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. W próbie *Elewski 2007* pacjenci z badania *Papp 2005* otrzymali etanercept w dawce 50 mg/1 x tyg. przez okres 3 m-cy, a następnie mogli nasilić dawkę do 50 mg/2 x tyg. lub kontynuować poprzednie dawkowanie przez co najmniej 9 m-cy, aż do łącznie 18 miesiąca. Pacjenci włączeni do *extension Papp 2008* i *Papp 2009* kontynuowali leczenie ETA w tych samych dawkach co w poprzednich badaniach. Osoby, które stosowały dawki 50 mg/1 x tyg. mogły zwiększyć dawkę do 50 mg/2 x tyg. jeśli ich odpowiedź na leczenie po 3 m-cach była nieadekwatna klinicznie (odpowiedź sPGA – nie uzyskanie wyniku „clear” lub „almost clear” lub uzyskanie tych wyników z chorobą obejmującą znaczną powierzchnię lub o poważnym stopniu nasilenia), a ci którzy stosowali dawki 50 mg/2 x tyg. mogli zredukować dawkę do 50 mg/1 x tyg. jeśli przez co najmniej 3 kolejne m-ce utrzymywali odpowiedź sPGA „clear” lub „almost clear” (możliwość powrotu do poprzedniej dawki przy braku odpowiedzi sPGA). Jeśli pacjenci mieli przerwę pomiędzy badaniami większą niż 8 tyg. zaliczono ich do grupy nie leczonej etanerceptem.

Uczestnicy badań *Elewski 2007*, *Leonardi 2010* oraz *Tyring 2007* byli włączeni do badania *Papp 2008* i *Papp 2009*, jeśli nie otrzymali: innych niż ETA leków anty-TNF-alfa, PUVA, UVA, UVB lub innej terapii systemowej przeciw łuszczycy lub kortykosteroidów w okresie 14 dni od otrzymania pierwszej dawki. Natomiast kryteria wykluczenia z tych badań stanowiły: aktywna

łuszczycą wysiewna (kroplista), erythrodermalna lub krostkowa łuszczycą, wyraźne zmiany skórne, które mogłyby zakłócać rozpoznanie łuszczycy, poważne infekcje w okresie 30 dni przed wizytą początkową, jakiegokolwiek działania niepożądane lub infekcje podczas wcześniejszego badania lub w czasie wizyty wyjściowej uniemożliwiając uczestnictwo w badaniu, ciąża i karmienie piersią. Podczas trwania badania *Papp 2008* i *Papp 2009* dozwolone było leczenie towarzyszące lub objawowe niezbędne w celu utrzymania adekwatnej opieki z wyłączeniem: PUVA, UVA/UVB, terapii systemowej łuszczycy, objawowego leczenia kortykosteroidami (także powierzchniowymi) innymi niż łagodne do zmian na twarzy i narządach płciowych.

Rezygnacje pacjentów z poszczególnych etapów analizy (badań i faz *extension*) przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 251.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia podczas kolejnych etapów analizy z uwzględnieniem powodów rezygnacji - (*Papp 2010*) [20]

Etap analizy – badania i fazy <i>extension</i>	<i>Papp 2005</i> N = 208 12 m-cy	<i>Tyring 2006,</i> <i>Tyring 2007</i> N = 297 24 m-ce	<i>Elewski 2007,</i> <i>Leonardi 2010</i> N = 180 [^] 12 – 18 m-cy	<i>Papp 2008,</i> <i>Papp 2009</i> N = 383 12 – 24 m-ce ^{^^}
	Powód rezygnacji	n (%*)	n (%*)	n (%*)
Ogółem	8 (3,85)	54 (18,18)	9 (5,00)	76 (19,84)
Działania niepożądane	2 (0,96)	10 (3,37)	1 (0,56)	5 (1,31)
Naruszenie protokołu	1 (0,48)	–	–	1 (0,26)
Progresja choroby	4 (9,5)	12 (4,04)	3 (1,67)	9 (2,35)
Żądanie pacjenta/odmowa	1 (0,48)	–	–	–
Brak compliance	–	7 (2,36)	–	3 (0,78)
Wycofanie zgody pacjenta	–	15 (5,05)	1 (0,56)	41 (10,70)
Utrata z okresu obserwacji	–	6 (2,02)	2 (1,11)	10 (2,61)
Zgon	–	1 (0,34)	–	1 (0,26)
Przyczyny administracyjne	–	–	1 (0,56)	1 (0,26)
Ciąża	–	–	1 (0,56)	–
Inne powody	–	3 (1,01)	–	5 (1,31)
Brak kontynuacji w <i>extension</i>	20* (9,62)	7** (2,36)	24** (13,33)	–

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Jeden pacjent nie otrzymał pierwszej dawki ETA podczas próby;

^{^^}12 m-cy dotyczyło pacjentów z badań *Tyring 2006* i *2007*, a 24 m-ce – z prób *Elewski 2007* i *Leonardi 2010*;

*Brak kontynuacji *Elewski 2007* i *Leonardi 2010*;

**Brak kontynuacji *Papp 2008* i *Papp 2009*

Podsumowując utratę pacjentów z analizy w ciągu 48 m-cy była ona niska i wynosiła 198 pts (39,1%), którzy przerwali badanie uprzednio lub zdecydowali się nie kontynuować fazy *extension* typu *open-label*. Z 147 pts (29,1%), którzy ogółem przerwali badanie, 28 pts (5,5%) wycofało się

z powodu progresji choroby, a 18 pts (3,6%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W sumie 449 pts (88,7%), 398 pts (78,7%), 144 pts (28,5%) oraz 108 pts (21,3%) ukończyło odpowiednio co najmniej 12-, 24-, 36- i 48-miesięczną terapię etanerceptem. 60 pts kontynuowało badanie po 48 m-cach przez kolejne 6 m-cy i zostało uwzględnionych w danych odnośnie bezpieczeństwa łącznie dla wszystkich pacjentów.

Dane odnośnie bezpieczeństwa zostały zebrane dla różnych okresów stosowania terapii etanerceptem i analizowane w różnych odstępach rozpoczynając od dnia (dzień 0), w którym po raz pierwszy pacjenci przyjęli dawkę ETA.

Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły podczas trwania badania *Papp 2010*.

Tabela 252.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz ze współczynnikiem narażenia na zdarzenie przypadającym na 100 pacjentów/rok (*Papp 2010*) [20]

Działanie niepożądane (AEs)	n (%) ogółem N = 506	Współczynnik narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok, $r = e/E \times 100$ (95% CI)				
		Ogółem [^] N = 506 E = 1305,4	12 m-cy N = 506 E = 478,8	24 m-ce N = 506 E = 900,3	36 m-cy N = 506 E = 1183,2	48 m-cy N = 506 E = 1299,1
Ogółem AEs	bd	243,5 (235,1; 252,1)	341,7 (325,3; 358,7)	281,6 (270,7; 292,8)	253,0 (244,0; 262,2)	241,9 (233,6; 250,5)
Poważne AEs	bd	7,8 (6,4; 9,5)	6,9 (4,7; 9,7)	7,9 (6,2; 9,9)	7,9 (6,4; 9,7)	7,6 (6,2; 9,3)
Infekcyjne AEs	bd	96,9 (91,6; 102,4)	127,2 (117,3; 137,7)	110,2 (103,4; 117,3)	100,2 (94,5; 106,0)	96,1 (90,9; 101,6)
Poważne infekcyjne AEs*	9 (1,78)*	0,9 (0,5; 1,6)	0,4 (0,1; 1,5)	1,0 (0,5; 1,9)	0,9 (0,5; 1,7)	0,9 (0,5; 1,6)
Nowotwory ogółem	15 (2,96)*	1,5	bd	bd	bd	bd
Poważne nowotwory	bd	0,8 (0,4; 1,5)	0,8 (0,2; 2,1)	0,8 (0,3; 1,6)	0,9 (0,5; 1,7)	0,9 (0,4; 1,5)
Rak podstawno-komórkowy skóry	8 (1,58)*	0,3 (0,1; 0,8)	0,4 (0,1; 1,5)	0,3 (0,1; 1,0)	0,3 (0,1; 0,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Rak kolczysto-komórkowy	4 (0,79)*	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,01; 1,2)	0,1 (0,003; 0,6)	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,02; 0,6)
Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego	37 (7,31)*	2,8	bd	bd	bd	bd
Poważne zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego	22 (4,35)*	1,7 (1,1; 2,6)	1,7 (0,7; 3,3)	1,9 (1,1; 3,0)	1,7 (1,0; 2,6)	1,5 (0,9; 2,4)
Zawał mięśnia sercowego	8 (1,58)*	0,6 (0,3; 1,2)	0,6 (0,1; 1,8)	0,6 (0,2; 1,3)	0,6 (0,2; 1,2)	0,5 (0,2; 1,1)

Działanie niepożądane (AEs)	n (%) ogółem N = 506	Współczynnik narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok, $r = e/E \times 100$ (95% CI)				
		Ogółem [^] N = 506 E = 1305,4	12 m-cy N = 506 E = 478,8	24 m-ce N = 506 E = 900,3	36 m-cy N = 506 E = 1183,2	48 m-cy N = 506 E = 1299,1
Udar naczyniowy mózgu	3 (0,59)*	0,2 (0,1; 0,7)	0,4 (0,1; 1,5)	0,3 (0,1; 1,0)	0,3 (0,1; 0,7)	0,2 (0,1; 0,7)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,20)*	0,1 (0,002; 0,4)	0,0 (0,0; 0,8)	0,1 (0,003; 0,6)	0,1 (0,002; 0,5)	0,1 (0,002; 0,4)
Dławica piersiowa	7 (1,38)*	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,01; 1,2)	0,2 (0,03; 0,8)	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,02; 0,6)
Niestabilna dławica piersiowa	7 (1,38)*	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,01; 1,2)	0,2 (0,03; 0,8)	0,2 (0,02; 0,6)	0,2 (0,02; 0,6)
Zgony	3 (0,59)*	bd	bd	bd	bd	bd

e – zdarzenie; E – całkowita liczba lat ekspozycyjnych; n – liczba pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę ETA;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych; AEs – działania niepożądane;

[^]Zawiera dane z bezpieczeństwa 60 pacjentów, którzy pozostali w badaniu po 48 m-cach (ostatni pacjent ukończył 54 m-czną terapię ETA);

#Zawiera infekcje, w których dożylny antybiotyk był zabroniony i/lub pacjent był hospitalizowany lub przedłużony pobyt w szpitalu ze względu na infekcje wymagał dożylnych antybiotyków i hospitaliacji

Obserwuje się coroczny spadek współczynnika narażenia na działania niepożądane (AEs) ogółem, natomiast wartości współczynników narażenia na poważne AEs nie zmieniają się istotnie poprzez 4 lata okresu obserwacji. Do najczęściej występujących poważnych AEs zaliczono zawał mięśnia sercowego (0,6 zdarzeń/100 pacjento-lat) oraz rak podstawnokomórkowy skóry (0,3 zdarzeń/100 pacjento-lat). Żadne poważne działanie niepożądane nie wystąpiło częściej niż 1 zdarzenie/100 pacjento-lat ekspozycji.

Najczęstszymi infekcjami były zapalenie nosogardzieli (26,1 zdarzeń/100 pacjento-lat) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (14,9 zdarzeń/100 pacjento-lat). 12 poważnych infekcji wystąpiło u 9 pts. 3 poważne infekcje (szok septyczny, zakażenie powięzi, zapalenie mięśni) prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią etanerceptem wystąpiły u jednego pacjenta otrzymującego ETA 2x25 przez 15 m-cy przed zwiększeniem dawki do ETA 2x50. Infekcja wystąpiła po 2 m-cach od zwiększenia dawki (pacjent wycofał się z badania). Inne poważne infekcje tj. zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, zakażne zapalenie jelit, infekcja nieznanego pochodzenia, wirusowe zapalenie opon mózgowych odnotowane u różnych pacjentów, nie były związane z zastosowanym leczeniem etanerceptem. U dwóch pacjentów zaobserwowano zapalenie uchyłka, a u jednego pacjenta – zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ropień. Żadne z przedstawionych powyżej poważnych infekcji nie prowadziły do przerwania badania.

Spośród 19 przypadków nowotworów ($r = 1,5/100$ pacjento-lat) 7 zdarzeń (u 6 pts) stanowiły nowotwory innych narządów niż skórne, a 12 zdarzeń (u 9 pts) – nieczerniakowy rak skóry. 5 nowotworów innych narządów niż skórne i 6 nieczerniakowych raków skóry (4 nowotwory podstawnokomórkowe i 2 kolczystokomórkowe) zakwalifikowano do poważnych nowotworów, przy czym współczynnik narażenia na poważne nowotwory utrzymywał się na stałym poziomie przez wszystkie lata. Żaden przypadek nowotworu innych narządów niż skórne nie był związany

z zastosowanym leczeniem ETA. U 1 pacjenta z dwoma rodzajami nowotworów nieczerniakowych skóry badacze stwierdzili, iż rak podstawnokomórkowy był potencjalnie związany z terapią ETA. Również 1 inny przypadek pacjenta z rakiem kolczysto komórkowym uznano za wynikający z leczenia. Porównując dane z analizy z danymi z *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, *Southeastern Arizona Skin Cancer Registry* i *Rochester Epidemiology Project in Minnesota* można zauważyć, iż w odniesieniu do nowotworów ogółem z wyłączeniem nieczerniakowych raków skóry liczba obserwowanych i oczekiwanych z rejestrów przypadków była porównywalna (7 vs 7,67), podobnie w przypadku raka kolczystokomórkowego w porównaniu z danymi z Arizony (4 vs 3,71) z nieco większą liczbą obserwowanych przypadków w porównaniu z danymi z Minnesoty (4 vs 1,49). Jednakże znacząco niższe częstości występowania (prawie dwukrotnie mniej zdarzeń) raka podstawnokomórkowego skóry obserwowano w analizie w porównaniu do danych z rejestru z Arizony (8 vs 15,3).

Z 22 poważnych zdarzeń ze strony układu sercowo- naczyniowego 17 wystąpiło w okresie 24 m-cy, a współczynnik narażenia na te zdarzenia był stabilny w przeciągu 4 lat trwania badania wynosząc dla 12, 24, 36 i 48 m-cy odpowiednio: 1,7, 1,9, 1,7, 1,5/100 pacjento-lat. Z 8 przypadków zawału mięśnia sercowego uznano, że 2 mogły mieć związek z zastosowanym leczeniem etanerceptem (z czego jeden pacjent miał dodatkowo zastoinową niewydolność serca). Z 7 pacjentów z dławicą piersiową, 4 przypadki określono jako poważne, lecz żadne nie miały związku z zastosowaną terapią ETA.

W badaniu *Papp 2010* nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy, oportunistycznych infekcji, złośliwych czerniaków oraz chłoniaków.

Podsumowując, na podstawie opisanej analizy *ad hoc* nie obserwowano zdarzeń wskazujących na kumulację toksyczności etanerceptu (wzrost częstości wystąpienia działań niepożądanych, poważnych AEs, infekcji i poważnych infekcji, nowotworów i zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym). A zatem można wnioskować, że lek jest dobrze tolerowany wśród pacjentów w 48-miesięcznym okresie obserwacji. Również brak nowych AEs w tak długim okresie obserwacji świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą zwykłą. Przeanalizowane wyniki wskazują na niewielkie lub brak ryzyka wystąpienia infekcji i chorób nowotworowych.

9.5.1.2. Pozostałe badania RCT (CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26])

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 eksperymenty RCT, w których pacjenci zostali losowo przypisani do dwóch ramion terapeutycznych stosujących ciągłą lub przerywaną terapię ETA (*CRYSTEL*, *Moore 2007*) oraz stosujących dwa schematy dawkowania ETA (*PRESTA*).

Krótką charakterystykę włączonych do analizy bezpieczeństwa dwóch prób klinicznych RCT została przedstawiona poniżej w tabeli.

Tabela 253.
Charakterystyka pozostałych badań RCT włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26])

Badanie	Typ badania	Kryteria włączenia i wyłączenia	Liczba pacjentów i interwencja	Okres leczenia i obserwacji	Punkty końcowe
CRYSTEL [21, 22, 23],	Wieloośrodkowa*, próba kliniczna RCT fazy IV typu <i>open-label</i> (podtyp II A)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia; • Pisemna zgoda na udział w badaniu; • Aktywna łuszczycy plackowata, postać klinicznie stabilna; • Łuszczycy obejmująca $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA); • PGA > 2 podczas wizyty; • Brak wcześniejszej odpowiedzi/przeciwskazanie/brak tolerancji na metotreksat, cyklosporynę, PUVA lub fumarany; <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyraźne zmiany skórne inne niż łuszczycy, które mogłyby zakłócać ocenę wpływu interwencji na łuszczycę; • Terapia systemowa przyjmowana w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leku; 	<p>Ogółem: 720 pts</p> <p>Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i wykazali wyniki skuteczności: 711 pts</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA w schemacie ciągłym (ETA-C): 357 pts: 25 mg 2 x tyg. przez okres 54 tyg.; • ETA w schemacie przerywanym (ETA-P): 363 pts: początkowo przez max.12 tyg. ETA w dawce 50 mg 2 x tyg. <ul style="list-style-type: none"> • odpowiadający na leczenie (PGA ≤ 2 i polepszenie względem <i>baseline</i>) przegrali terapię i przy nawrocie choroby (pogorszenie w skali PGA > 2) rozpoczęli ponownie leczenie ETA w dawce 25 mg 2 x tyg.; • nie odpowiadający na leczenie po 12 tyg. otrzymywali ETA w dawce 25 mg 2 x tyg. do uzyskania odpowiedzi. 	<p>Okres leczenia i obserwacji: 54 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź PGA; • Czas do uzyskania PGA „clear” lub „almost clear”; • Procentowa poprawa PtGA; • Poprawa w skali BSA; • Jakość życia w skali DLQI, EQ-5D, SF-36, HADS; • Badanie satysfakcji pacjenta; • Rezygnacja z leczenia; • Działania niepożądane (AEs); • Poważne AEs; • Zgony

Badanie	Typ badania	Kryteria włączenia i wyłączenia	Liczba pacjentów i interwencja	Okres leczenia i obserwacji	Punkty końcowe
Moore 2007 [24]	Wieloośrodkowa ^a , randomizowana próba kliniczna trzeciej fazy typu <i>open-label</i> (podtyp II A)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia; • Stabilna, aktywna łuszczycą plackowatą obejmująca $\geq 10\%$ powierzchni ciała (BSA) na wyjściu; <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkie AEs stopnia 3 i 4 lub infekcje w ciągu 28 dni przed wizytą skringingową lub pomiędzy wizytą skringingową a rozpoczęciem leczenia etanerceptem; • Wyraźne zmiany skórne inne niż łuszczycę, które mogłyby zakłócać ocenę wpływu interwencji na łuszczycę; • PUVA, doustne retinoidy, cyklosporyna, alefacept, efalizumab, lub jakiegokolwiek inne leki przeciwłuszczycowej terapii systemowej przyjmowane w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leku; • UVB, steroidy stosowane zewnętrznie, zewnętrzne analogi witaminy A i D, antralina w ciągu 14 dni od rozpoczęcia stosowania etanerceptu (dozwolone miejscowe steroidy o umiarkowanym nasileniu na skórę głowy, pach i pachwin przy stabilnym schemacie dawkowania przez całe badanie); • Wcześniejsze stosowanie inhibitorów anty-TNF włączając ETA; • Poważne choroby towarzyszące; • Gruźlica w wywiadzie lub pozytywny wynik testu PPD 	<p>Ogółem: 2555** pts</p> <p>Pacjenci, którzy przyjęli pierwszą dawkę leku: 2546 pts</p> <p>Początkowo przez 12 tygodni w obu grupach ETA w dawce 50 mg 2 x tyg..</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA w schemacie ciągłym (ETA-C): 1272 pts: 50 mg 1 x tyg. przez kolejne 12 tyg.; • ETA w schemacie przerywanym (ETA-P): 1274 pts: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiadający na leczenie (PGA ≤ 2 i polepszenie względem baseline) przerwali terapię i w razie nawrotu choroby (pogorszenie w skali PGA) rozpoczęli ponownie leczenie ETA w dawce 50 mg 1 x tyg. w tyg. 16 lub 20, aż do 24 tyg. • nie odpowiadający na leczenie otrzymywali ETA w dawce 50 mg 1 x tyg. w okresie od 12 do 24 tyg. 	<p>Okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź PGA; • Ocena łuszczycy skóry głowy przez lekarza; • Poprawa w skali BSA; • Jakość życia w skali DLQI; • Rezygnacje z leczenia; • Działania niepożądane (AEs); • Poważne AEs; • Zgony.

Badanie	Typ badania	Kryteria włączenia i wyłączenia	Liczba pacjentów i interwencja	Okres leczenia i obserwacji	Punkty końcowe
PRESTA ^{^^} [25, 26]	Wieloośrodkowa [^] , randomizowana próba kliniczna typu <i>double-blind</i> ^{^^^} (podtyp II A)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia; • Pisemna zgoda na udział w badaniu; • Aktywna lecz klinicznie stabilna łuszczycą plackowatą; • BSA $\geq 10\%$ i ocena w skali PGA (≥ 3 w skali 0 - 5) – umiarkowana do poważnej na wyjściu; • Aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów oceniona przez reumatologa (≥ 2 opuchnięte stawy, ≥ 2 tkliwe lub bolące stawy, bóle stawu włączając aksjalny przez ≥ 3 m-ce przed włączeniem do badania oraz ujemny czynnik reumatoidalny w surowicy w okresie 6 m-cy przed wizytą); • Negatywny wynik testu ciążyowego u pacjentek na wyjściu i stosowanie środków antykoncepcyjnych przez okres trwania badania; <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyraźne zmiany skórne inne niż łuszczycą, które mogłyby zakłócać ocenę wpływu leku na łuszczycę; • Tkliwy, opuchnięty staw nie oceniony przez reumatologa jako łuszczycowe zapalenie stawów; • Poważne choroby współistniejące; • Poważna infekcja w ciągu ostatniego miesiąca; • Gruźlica (odpowiednie monitorowanie i leczenie gruźlicy towarzyszącej terapii anty-TNF oparte na wytycznych obowiązujących w danym kraju); • Terapia systemowa, cyklosporyna, PUVA, terapia UV lub leki antyreumatyczne modyfikujące przebieg choroby przyjmowane w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leku (wyjątek metotreksat w dawce 20 mg/tyd. oraz acytretyna w dawce 50 mg/d w przypadku stałych dawek ww. leków przez ≥ 8 tyg. przed rozpoczęciem leczenia); UVB w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leku; • Zewnętrzne analogi witaminy A i D lub antralina w ciągu 14 dni od rozpoczęcia stosowania leku 	<p>Ogółem: 754 pts</p> <p>Pacjenci, którzy przyjęli pierwszą dawkę leku: 752 pts</p> <p>Początkowo przez 12 tygodni okresu <i>double-blind</i> pacjenci przypisani do dwóch grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA podskórnym w dawce 50 mg 2 x tyg. (ETA 2x50): 379 pts; • ETA w dawce 50 mg 1 x tyg. oraz PL (ETA 50): 373 pts; <p>Przez kolejne 12 tyg. fazy <i>open-label</i> wszyscy pacjenci w obu grupach otrzymywali etanercept w dawce 50 mg 1 x tyg. (ETA 50).</p> <p>Pacjenci, u których nie odnotowano poprawy względem wyjściowego PGA do 12 tyg. zostali usunięci z badania, chyba że badacz odnotował poprawę objawów związanych ze stawami.</p>	<p>Okres leczenia: 12 i 24 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź PASI75 i PASI90; • Odpowiedź PGA „clear” lub „almost clear”; • Jakość życia w skali EQ-5D VAS; • Parametry laboratoryjne; • Rezygnacje z leczenia; • Działania niepożądane (AEs); • Poważne AEs; • Zgony.

*118 ośrodków zlokalizowanych na terenie Europy i 1 ośrodek w Turcji;

[^]325 ośrodków dermatologicznych zlokalizowanych na terenie Stanów Zjednoczonych;

^{^^}Wykluczono 5 pts z powodu wycofania zgody na badanie, 2 pts, którzy niekwalifikowali się do próby, 1 pt utraconego z obserwacji i 1 pt z decyzji administracyjnej;

^{^^^}98 ośrodków zlokalizowanych na terenie Europy, Ameryki Łacińskiej oraz regionu Azji Ocenicznej;

PRESTA – Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis;

^{^^^}przez pierwsze 12 tygodni badanie podwójnie zaślepienie, przez kolejne 12 tyg. badanie typu *open-label*

Charakterystyki wyjściowe pacjentów uczestniczących w badaniach były zbliżone w porównywanych grupach terapeutycznych. W większości w badaniach uczestniczyli mężczyźni (72% - CRYSTEL i 62% Moore 2007 i PRESTA) w średnim wieku ok. 45 - 46 lat, chorujący na łuszczycę od 18,2, 18,9 i 22 lat, odpowiednio w próbach: Moore 2007, PRESTA i CRYSTEL.

Rezygnacje pacjentów z analizowanych badań RCT zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 254.

Liczbę i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z uwzględnieniem powodów rezygnacji podczas trwania badań CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26]

Powód rezygnacji	Liczba i odsetki pacjentów, n (%)*					
	CRYSTEL		Moore 2007		PRESTA	
	ETA-C N = 357	ETA-P N=363	ETA-C N = 1272	ETA-P N = 1274	ETA 2x50/ ETA 50 N = 379	ETA 50 N = 373
Ogółem	99 (27,73)	118 (32,51)	155 (12,19)	190 (14,91)	29 (7,7)	28 (7,5)
Działania niepożądane	24 (6,72)	13 (3,58)	37 (2,91)	33 (2,59)	14 (3,7)	10 (2,7)
Naruszenie protokołu	5 (1,40)	4 (1,10)	–	–	4 (1,1)	3 (0,8)
Nieudany powrót do terapii	4 (1,12)	3 (0,83)	–	–	–	–
Decyzja lekarza	1 (0,28)	2 (0,55)	–	–	–	–
Progresja choroby	–	–	14 (1,10)	13 (1,02)	–	–
Odstąpienie od protokołu	6 (1,68)	3 (0,83)	1 (0,08)	1 (0,08)	–	–
Brak compliance	–	–	17 (1,34)	11 (0,86)	–	–
Wycofanie zgody pacjenta	16 (4,48)	23 (6,34)	26 (2,04)	36 (2,83)	5 (1,3) [#]	7 (1,9) [#]
Utrata z okresu obserwacji	3 (0,84)	2 (0,55)	42 (3,30)	82 (6,44)	2 (0,5)	2 (0,5)
Brak skuteczności	40 (11,20)	67 (18,46)	–	–	4 (1,1) [^]	6 (1,6) [^]
Zgon	0 (0,00)	1 (0,28)	2 (0,16)	1 (0,08)	0 (0,0)	0 (0,0)
Przyczyny administracyjne	–	–	3 (0,24)	2 (0,16)	–	–
Określony brak kwalifikacji	–	–	4 (0,31)	6 (0,47)	–	–
Ciąża	–	–	3 (0,24)	1 (0,08)	–	–
Inne powody	–	–	6 (0,47)	4 (0,31)	–	–

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#]Określono jako na żądanie pacjenta;

[^]Określono jako niezadowolająca odpowiedź

Podsumowując utraty pacjentów w ciągu 54 tyg. z badania *CRYSTEL* i w ciągu 24 tyg. z badania *Moore 2007* i *PRESTA* były one stosunkowo niskie i odpowiednio większe w dłuższym okresie obserwacji ok. 30% w porównaniu z krótszym okresem obserwacji ok. 13% (*Moore 2007*) i ok. 7,6% (*PRESTA*). Proporcje odsetków pacjentów są zachowane przy rezygnacjach z powodu: działań niepożądanych, odstąpienia od protokołu, wycofania zgody pacjenta na badanie. Jedynie w przypadku utraty pacjentów z okresu obserwacji odnotowano większy odsetek u pacjentów w badaniu *Moore 2007* (3,3 – 6,5%) w porównaniu z *CRYSTEL* (0,55 – 0,84%) i *PRESTA* (0,5%). Odnotowano po 1 zgonie w grupie stosującej etanercept w schemacie przerywanym w obu badaniach oraz 2 przypadki śmiertelne w grupie stosującej ETA w schemacie ciągłym (*Moore 2007*). W badaniu *Moore 2007* dwa zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem ETA (spowodowane zakrzepicą i krwiakiem mózgu), a jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc, immunosupresji i sepsy i prawdopodobnie był to przypadek związany z użytą terapią ETA. W badaniu *PRESTA* nie odnotowano przypadku zgonu pacjenta. Największy odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia odnotowano z powodu braku skuteczności w badaniu *CRYSTEL* 11,2% vs 18,46% odpowiednio w ramionach terapeutycznych ETA-C vs ETA-P, podczas gdy w badaniu *PRESTA* przyczyną największej częstości rezygnacji z leczenia były działania niepożądane (3,7% vs 2,7%, odpowiednio w grupach ETA 2x50/ETA 50 oraz ETA 50) nie odnotowano takiej przyczyny rezygnacji z eksperymentu.

Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych poważnych i pozostałych (najczęściej występujących), które wystąpiły podczas trwania badań *CRYSTEL*, *Moore 2007* i *PRESTA*.

Tabela 255.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*CRYSTEL* [21, 22, 23], *Moore 2007* [24], *PRESTA* [25, 26])

Działanie niepożądane (AEs)	Liczby i odsetki pacjentów, n (%)					
	<i>CRYSTEL</i> [#]		<i>Moore 2007</i>		<i>PRESTA</i>	
	ETA-C N = 357	ETA-P N = 363	ETA-C N = 1272	ETA-P N = 1274	ETA 2x50/ ETA 50 N = 379	ETA 50 N = 373
Ogółem AEs*:	281 (78,71) ^{s^}	273 (75,21) ^{s^}	688 (54,1)	671 (52,7)	213 (56,2)	190 (50,9)
Rumień w miejscu iniekcji	bd	bd	68 (5,3)	72 (5,7)	bd	bd
Reakcja w miejscu iniekcji	21 (5,88) [^]	24 (6,61) [^]	bd	bd	bd	bd
AEs						
Ból głowy	63 (17,65) [^]	47 (12,95) [^]	61 (4,8)	76 (6,0)	bd	bd
Nadciśnienie	19 (5,32) [^]	10 (2,75) [^]	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia słuchu i równowagi	29 (8,12) [^]	20 (5,51) [^]	bd	bd	bd	bd
Biegunka	21 (5,88) [^]	14 (3,86) [^]	bd	bd	bd	bd

Działanie niepożądane (AEs)		Liczby i odsetki pacjentów, n (%)					
		CRYSTEL®		Moore 2007		PRESTA	
		ETA-C N = 357	ETA-P N = 363	ETA-C N = 1272	ETA-P N = 1274	ETA 2x50/ ETA 50 N = 379	ETA 50 N = 373
	Przypadkowe zranienia	28 (7,84)^	33 (9,09)^	bd	bd	bd	bd
	Astenia	27 (7,56)^	22 (6,06)^	bd	bd	bd	bd
	Ból pleców	26 (7,28)^	18 (4,96)^	bd	bd	bd	bd
	Objawy grypopodobne	37 (10,36)^	34 (9,37)^	bd	bd	bd	bd
	Infekcje	22 (6,16)^	21 (5,79)^	bd	bd	bd	bd
	Ból	25 (7,00)^	17 (4,68)^	bd	bd	bd	bd
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19 (5,32)^	23 (6,34)^	bd	bd	bd	bd
	Zaburzenia układu nerwowego	48 (13,45)^	38 (10,47)^	bd	bd	bd	bd
	Zaburzenia układu moczowo-płciowego	20 (5,60)^	27 (7,44)^	bd	bd	bd	bd
	Kaszel	19 (5,32)^	23 (6,34)^	bd	bd	bd	bd
	Zapalenie gardła	38 (10,64)^	36 (9,92)^	bd	bd	bd	bd
	Nieżyt nosa	21 (5,88)^	21 (5,79)^	bd	bd	bd	bd
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	64 (17,93)^	63 (17,36)^	bd	bd	bd	bd
	Świąd	33 (9,24)^	28 (7,71)^	bd	bd	bd	bd
	Bóle stawów	32 (8,96)^	40 (11,02)^	58 (4,6)	52 (4,1)	bd	bd
Zapalenie nosogardzieli	bd	bd	53 (4,2)	44 (3,5)	bd	bd	
Poważne AEs*:		23 (6,44) [§]	31 (8,54) [§]	40 (3,1)	39 (3,1)	15 (4,0)	11 (2,9)
SAEs	Niesercowy ból w klatce piersiowej	bd	bd	3 (0,2)	3 (0,2)	bd	bd
	Duszność	2 (0,56)	0 (0,00)	4 (0,3)	0 (0,0)	bd	bd
	Nadciśnienie	2 (0,56)	1 (0,28)	bd	bd	bd	bd
	Zawał mięśnia sercowego	0 (0,00)	3 (0,83)	1 (<0,1)	0 (0,0)	bd	bd

Działanie niepożądane (AEs)		Liczby i odsetki pacjentów, n (%)					
		CRYSTEL [®]		Moore 2007		PRESTA	
		ETA-C N = 357	ETA-P N = 363	ETA-C N = 1272	ETA-P N = 1274	ETA 2x50/ ETA 50 N = 379	ETA 50 N = 373
	Przypadkowe zranienie	3 (0,84)	2 (0,55)	bd	bd	bd	bd
	Infekcje	1 (0,28)	2 (0,55)	bd	bd	2 (0,5)	3 (0,8)
	Nieplanowana ciąża	1 (0,28)	2 (0,55)	bd	bd	bd	bd
	Łuszczycyca	1 (0,28)	4 (1,10)	bd	bd	bd	bd
	Rak skóry	2 (0,56)	4 (1,10)	bd	bd	2 (0,5)	1 (0,3)
	Depresja	bd	bd	2 (0,2)	1 (<0,1)	bd	bd
	Choroba wieńcowa	bd	bd	1 (<0,1)	2 (0,2)	bd	bd
	Mięśniak gładko komórkowy macicy	bd	bd	1 (<0,1)	2 (0,2)	bd	bd
	Nieczerniakowy rak skóry*	bd	bd	8 (0,6)	10 (0,8)		
	Nowotwór z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry*	bd	bd	2 (0,2)	4 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)
	AEs w odniesieniu do leczenia włączając zastoinową niewydolność serca, zawał serca, gruźlicę i demielinizację*	bd	bd	3 (0,2)	2 (0,2)	bd	bd

bd – brak danych; AEs – działania niepożądane;

*W badaniu Moore 2007 autorzy definiują wystąpienie u pacjenta co najmniej 1 AEs;

†Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane AEs > 5%; SAEs w obu grupach łącznie > 0,55% wszystkie;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Bez uwzględnienia poważnych działań niepożądanych

Najczęściej występującym działaniem niepożądanim w badaniu CRYSTEL zarówno w grupie przyjmującej etanercept w schemacie ciągłym jak i przerywanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ponad 17%), natomiast w badaniu Moore 2007 – rumień w miejscu iniekcji (5,3 - 5,7%) oraz ból głowy (4,8 - 6%). W badaniu PRESTA autorzy nie wyszczególniają poszczególnych działań niepożądanych, ale wskazują, że najczęściej występowały zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu iniekcji, zapalenie gardła oraz ból głowy. Poważne AEs wystąpiły z częstością 6,4 - 8,5% w eksperymencie CRYSTEL, gdzie odnotowano 3 poważne infekcje (1 w grupie ETA-C i 2 w grupie ETA-P), z częstością 3,1% w próbie Moore 2007 (niesercowy ból w klatce piersiowej u 0,2% i duszność u 0,3%) oraz z częstością 2,9 - 4% w badaniu PRESTA (2 poważne infekcje (gorączka i infekcja) w grupie ETA 2x50/ETA50 oraz 3 poważne infekcje (1 ropień i 2 infekcje) w grupie ETA50). We wszystkich badaniach u chorych stosujących etanercept nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy oraz choroby demielinizacyjnej. Poza tym w badaniu PRESTA nie odnotowano infekcji oportunistycznych,

a w badaniu Moore 2007 chłoniaków (1 zdarzenie w ETA-P w CRYSTEL). W próbie Moore 2007 rejestrowano podobne częstości wystąpienia AEs i SAEs w obu grupach terapeutycznych. Najczęstszymi nowotworami nieczerniakowymi skóry w badaniu Moore 2007 były rak podstawnocomórkowy skóry (ETA-C: 2 przypadki, ETA-P: 5 przypadków) oraz rak kolczystokomórkowy (ETA-C: 5 przypadków, ETA-P: 4 przypadki). W tej próbie 3 pacjentów doświadczyło zastoinowej niewydolności serca, 1 pt – zawału mięśnia sercowego. W eksperymencie PRESTA odnotowano 3 przypadki nowotworów w grupie ETA 2x50/ETA50 (w tym 1 rak podstawnocomórkowy skóry, 1 rak kolczystokomórkowy skóry i 1 rak piersi) oraz 1 przypadek raka podstawnocomórkowego skóry w grupie ETA50.

Przedstawiony powyżej profil wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji (24 – 54 tyg.) w trzech analizowanych badaniach jest zgodny z zarejestrowanym w innych badaniach i świadczy o tym, iż etanercept jest lekiem dobrze tolerowanym u pacjentów z łuszczycą zwykłą.

9.5.1.2.1 Cassano 2006 [27]

W wyniku wyszukiwania dokonanego niezależnie przez 2 osoby odnalezione zostało badanie Cassano 2006, które po analizie pełnego tekstu zostało wyłączone z analizy głównej z powodu braku poszukiwanej grupy kontrolnej (etanercept w różnych dawkach w dwóch analizowanych grupach).

W omawianej próbie klinicznej uczestniczyło 108 pacjentów z łuszczycą zwykłą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy zostali przypisani do jednej z dwóch grup: grupy otrzymującej etanercept w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu lub do grupy przyjmującej etanercept w dawce 100 mg 2 razy w tygodniu. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące grupy z etanerceptem w dawce 50 mg przyjmowanym 2 razy w tygodniu.

Tabela 256.
Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (Cassano 2006)

Punkt końcowy	
Działania niepożądane	2-tygodniowego okresu obserwacji w grupie poddanej terapii etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (17%), infekcje górnych dróg oddechowych (14%), objawy grypowe (11%), ból głowy (10%) oraz siniec w miejscu wstrzyknięcia (8%). Większość działań niepożądanych była łagodna bądź o umiarkowanym stopniu natężenia.

Analizując dane dotyczące rodzaju oraz częstości występowania większości działań niepożądanych, które odnotowano w badaniu Cassano 2006 można stwierdzić, iż są one zbieżne z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniach randomizowanych włączonych do raportu.

Podsumowując, etanercept jest lekiem ogólnie bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego.

9.5.2. Profil bezpieczeństwa etanerceptu na podstawie innych niż randomizowane próby kliniczne

9.5.2.1. Badanie NCT00332332 [28]

Odnalezione w bazie *Clinical Trials* nierandomizowane badanie fazy IV: „Canadian assessment of patient outcomes and effectiveness of Enbrel (Etanercept) in Psoriasis” było próbą bez zaślepienia (*open-label*) zaprojektowaną na okres 12 m-cy, w którym wszyscy pacjenci podczas pierwszych 3 miesięcy otrzymali etanercept podskórnie w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie przez kolejne 9 m-cy etanercept w dawce 50 mg raz tygodniowo (dawka podtrzymująca).

Badanie obejmowało jedynie pacjentów dorosłych ≥ 18 r. ż. na wyjściu, u których rozpoznano łuszczycę zwykłą (plackowatą) o umiarkowanej do ciężkiej postaci (3, 4 lub 5 punktów w skali PGA) i którzy byli zdolni do rozpoczęcia terapii etanerceptem w okresie trwania eksperymentu.

Większość pacjentów stanowili mężczyźni (54,88%) w średnim wieku 45,5 lat, u których BSA wynosiło 27,4 m², z średnią liczbą punktów w skali PGA = 4 i średnią jakością życia w skali DLQI równą 13,7 punktów.

Do badania włączono 246 pacjentów, z czego 230 pts otrzymało leczenie ETA. Badanie ukończyło łącznie 194 pacjentów, a 52 pts nie ukończyło badania z powodu: wystąpienia działań niepożądanych (13 pts), zgonu (1 pt), wycofania zgody pacjenta (8 pts), decyzji lekarza (1 pt), utraty z okresu obserwacji (3 pts), odstąpienia od protokołu badania (4 pts), braku *compliance* (2 pts), progresji choroby (2 pts) oraz z innych niesprecyzowanych powodów (18 pts).

Dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych zostały przedstawione na populację pacjentów, którzy otrzymali leczenia ETA (230 pts).

Tabela 257.
Działania niepożądane (NCT00332332)

Punkt końcowy	
Działania niepożądane	W próbie klinicznej NCT00332332 odnotowano u 12 pacjentów (5,22%) poważne działania niepożądane (SAEs), w tym po jednym przypadku (0,43%): zgonu, zastoinowej niewydolności serca, trzepotania przedsionków, niedrożności jelit, infekcji tkanki łącznej, sepsy, krwaka podtwardówkowego, nieadekwatnie kontrolowanej cukrzycy, zatrzymania płynów, raka podstawnokomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego, gruczolaka tarczycy, raka gruczołu tarczycy, drgawek, obrzęku płuc, rumienia wielopostaciowego, zwężenia zastawki aortalnej oraz nadciśnienia. Występowanie pozostałych działań niepożądanych odnotowano łącznie u 59 pacjentów (25,65%). Do tych AEs występujących z częstością > 5% zaliczono: zapalenie nosogardzieli u 18 pts (7,83%), zakażenie górnych dróg oddechowych u 16 pts (6,96%), ból głowy u 16 pts (6,96%) oraz łuszczycę u 13 pts (5,65%).

Przedstawiony profil bezpieczeństwa jest zgodny z wcześniej przedstawionymi wynikami z badań randomizowanych i nie wnosi nowych danych odnośnie wystąpienia działań niepożądanych, potwierdzając jednocześnie, iż etanercept jest dobrze tolerowaną terapią wśród dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

9.5.2.2. *Gniadecki 2011* [29]

Badanie obserwacyjne *Gniadecki 2011* stanowi eksperyment typu *adherence* porównujące dane skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu w długim okresie obserwacji równym 4 lata. Celem badania było przedstawienie liczby pacjentów z łuszczycą, u których nie wystąpiła konieczność zmiany danej terapii biologicznej oraz zidentyfikowanie klinicznych czynników prognostycznych długoterminowej przeżywalności leku (*drug survival*). Badanie oparte jest na danych pozyskanych z narodowej duńskiej klinicznej bazy danych *DERMBIO* (*the Danish nationwide clinical database DERMBIO*). Baza ta zawiera raporty wszystkich pacjentów z Danii, którzy byli leczeni przy użyciu terapii biologicznych (dane z każdej wizyty- minimalny okres obserwacji: przy rozpoczęciu leczenia, w 3 m-cu i w każdym 12 m-cu). Zgodnie z duńskimi wytycznymi kandydatami do leczenia biologicznego są pacjenci ze zdiagnozowaną łuszczycą zwykłą, udokumentowane PASI > 10 lub DLQI > 10 lub BSA > 10%, brak skuteczności leczenia metotreksatem i UVB w wąskim zakresie widma lub w przypadku nietolerancji na metotreksat brak skuteczności innej terapii systemowej (cyklosporyna lub acytretyna).

Dane składały się z 882 serii leczenia: etanerceptem (311 serii), adalimumabem (427 serii) lub infliksymabem (144 serie), które zastosowano u 747 pacjentów (347 pts leczonych ADA, 271 pts leczonych ETA i 129 pts leczonych INF).

Nie było istotnych różnic pomiędzy grupami odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych różnymi terapiami. W każdej z grup przeważali mężczyźni (ok. 67%) ze średnią wieku ok. 45 lat oraz średnią liczbą punktów w skali PASI od 12,1 do 13,4, natomiast w skali DLQI równą 12 punktów. Średni czas trwania choroby mieści się w zakresie: 19 - 22 lat.

Do czynników mających pozytywny wpływ na przeżywalność leku zaliczono: płeć męską, lek anty-TNF-alfa i uprzednia odpowiedź na leczenie lekiem biologicznym. Inne parametry, włączając wiek, czas trwania łuszczycy, punkty w skalach PASI lub DLQI na wyjściu, obecność łuszczycowego zapalenia stawów, leczenie towarzyszące metotreksatem, obecność innej choroby towarzyszącej lub metabolicznej (nadciśnienie, cukrzyca, chypercholesterolemia itp.) nie mają wpływu na przeżywalność leku. 4-letnie pozostanie przy tym samym leku wyniosło dla etanerceptu i adalimumabu 40%, oraz 70% dla infliksymabu.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące rezygnacji pacjentów z leczenia.

Tabela 258.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia (Gniadecki 2011) [29]

Powód rezygnacji	n (%)		
	Adalimumab (ADA) [N = 347]	Etanercept (ETA) [N = 271]	Infliksymab (INF) [N = 129]
Ogółem	111 (31,99)*	98 (36,16)*	33 (25,58)*
Brak skuteczności	92 (26,51)*	74 (27,31)*	17 (13,18)*
Działania niepożądane	10 (2,88)*	10 (3,69)*	10 (7,75)*
Decyzja pacjenta	5 (1,44)*	11 (4,06)*	6 (4,65)*
Inne	4 (1,15)*	3 (1,11)*	0 (0,00)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Głównymi przyczynami przerwania leczenia były brak skuteczności (od 13,2% dla INF do 26,5% i 27,3% odpowiednio dla ADA i ETA) i działania niepożądane (od 2,9% dla ADA, 3,7% dla ETA do 7,8% dla INF).

Poniżej zestawiono działania niepożądane występujące w trzech grupach terapeutycznych.

Tabela 259.
Liczby i odsetki wystąpienia działań niepożądanych (AEs) (Gniadecki 2011) [29]

AEs	n (%)		
	Adalimumab (ADA) [N = 347]	Etanercept (ETA) [N = 271]	Infliksymab (INF) [N = 129]
Serie leczenia z AEs	170 (39,8)	124 (39,2)	55 (38,2)
Alergie	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (1,4)
Infekcje	80 (18,7)	60 (19,3)	27 (18,8)
Wysypka	19 (4,4)	14 (4,5)	8 (5,6)
Objawy systemowego toczenia rumieniowatego	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,7)
Inne	89 (20,8)	57 (18,3)	30 (20,8)

Jak widać na podstawie powyższej tabeli częstość występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami terapeutycznymi przyjmującymi adalimumab, etanercept i infliksymab jest podobna. Najczęstszym rejestrowanym AE były infekcje. Ogółem odnotowano 9 poważnych działań niepożądanych, z czego 6 prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (4 w grupie poddanej terapii ADA: 1 przypadek raka jajnika i 3 poważne infekcje – zapalenie płuc, ropień, zapalenie dróg moczowych; 2 w grupie ETA: sepsa i objawy neurologiczne-zawrót głowy). Ogółem działania niepożądane odnotowano u 39,8%, 39,2% i 38,2% serii leczeń odpowiednio adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

9.5.2.3. Brunasso 2011 [30]

Analiza retrospektywna *Brunasso 2011* obejmowała populację 103 pacjentów na terenie Włoch. Celem analizy było przedstawienie profilu bezpieczeństwa i tolerancji terapii biologicznych z użyciem etanerceptu, infliksymabu, efalizumabu i adalimumabu u dorosłych pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w okresie od maja 2003 do kwietnia 2009 roku.

Włączeni do badania pacjenci w większości byli płci męskiej (62%), w średnim wieku ok. 51 lat. 72,8% pacjentów chorowało na łuszczycę, a pozostałe 27,2% miało dodatkowo łuszczycowe zapalenie stawów. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami terapeutycznymi względem parametrów demograficznych i klinicznych tj. płeć, wiek, choroby towarzyszące.

Przez pierwsze 3 m-ce pacjenci byli monitorowani co miesiąc, a następnie co 2 m-ce. Średni okres obserwacji wynosił 39 miesięcy, wahając się w zakresie od 1 do 72 m-cy. Łącznie zastosowano 136 serii terapii biologicznych o średnim czasie trwania 16 m-cy/pacjenta. 55 pts (40%) otrzymywało efalizumab w dawce 1 mg/kg/tyd. z dawką początkową 0,7 mg/kg podskórnie, 45 pts (33%) było poddanych terapii etanerceptem podskórnie w dawce 50 mg 2 x tyg. przez 12 tyg., po czym 25 mg 2 x tyg. lub 50 mg 1 x tyg. przez kolejne 12 tyg., 33 pts (24%) leczonych było infliksymabem dożylnie w dawce 5 mg/kg/d w tyg. 1, 2, 6 i w każdym 8 tyg., a 3 pts (2%) – adalimumabem w dawce 40 mg co 2 tyd. w tyg. 1 z dawką początkową 80 mg w tyg. 0. 25% pacjentów otrzymało więcej niż 1 rodzaj terapii biologicznej (7% - 3 terapie, 18% - 2 terapie). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu 28% otrzymało dodatkowy cykl terapii (ponowne leczenie) po terapii etanerceptem (25 pts) i efalizumabem (4 pts).

W kwietniu 2009 roku 42% pts z grupy ETA, 12% z grupy INF i 33% z grupy ADA kontynuowało terapie. Nie zastosowano żadnego leczenia towarzyszącego w grupach ETA i ADA. 65% pts w grupie INF otrzymywało metotreksat w dawce 5 – 10 mg/tyg., a 6% pts w grupie stosującej efalizumab było dodatkowo leczonych cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/d w celu kontroli zaostrzenia objawów zapalnych.

Podstawę oceny bezpieczeństwa stanowiła częstość obserwowanych działań niepożądanych i rezygnacji z powodu poważnych działań niepożądanych. Ocena tolerancji leku opierała się na długoterminowym badaniu *adherence* do danej terapii mierzonej poprzez całkowitą częstość rezygnacji z leczenia.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia lub u których leczenie było przerwane przedstawiono poniżej.

Tabela 260.
Liczby i odsetki pacjentów którzy zrezygnowali lub zawiesili leczenie (Brunasso 2011) [30]

Powód rezygnacji	n (%)			
	EFA [N = 55]	ETA [N = 45]	INF [N = 33]	ADA [N = 3]
SAEs	5 (9)	5 (11)	8 (24)	0 (0)
Brak skuteczności	7 (13)	10 (22)	1 (3)	0 (0)
Utrata odpowiedzi	1 (2)	4 (9)	6 (18)	2 (67)
Utrata z okresu obserwacji	7 (13)	7 (16)	7 (21)	0 (0)
Decyzja pacjenta/inne	1* (2)	1** (2)	7 (21)	0 (0)

*alkoholizm;

**ciąża

Ogółem u 17% pacjentów leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych, przy czym największy odsetek odnotowano w grupie leczonej infliksymabem (24%), gdzie powodem były reakcje w miejscu infuzji (6%), immunogeniczność (21%) i brak pozostania przy tej samej terapii (21%). Brak skuteczności terapii był najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia efalizumabem (13%) i etanerceptem (22%), a rezygnacje z powodu braku odpowiedzi przeważały w grupie leczonej ADA (67%). W analizie wykryto wyższy odsetek miesięcznych rezygnacji z powodu SAEs w grupie leczonej INF (2,77% vs 1,3%), a niższy w grupach EFA (0,47% vs 1,2%) i ETA (0,62% vs 1,0%). Na podstawie powyższych danych efalizumab i etanercept są terapiami lepiej tolerowanymi w porównaniu z terapią infliksymabem, co może być również spowodowane małą liczbą pacjentów w grupach, brakiem selekcji pacjentów i różnymi okresami obserwacji.

Profil bezpieczeństwa w oparciu o dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych został przedstawiony poniżej.

Tabela 261.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AEs) (Brunasso 2011) [30]

AEs	n (%)			
	EFA [N = 55]	ETA [N = 45]	INF [N = 33]	ADA [N = 3]
Łagodne objawy grypopodobne*	42 (76)	2 (4)	2 (6)	1 (33)
M A E Łagodne reakcje w miejscu iniekcji**	2 (4)	22 (49)	0 (0)	0 (0)
Łagodne infekcje	1 (2)***	1 (2)****	1 (3)^	0 (0)
Poważne infekcje	0 (0)	1 (2)^^	1 (3)^^^	0 (0)
S A E Nowotwory skóry	2 (4)#	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Inwazyjne nowotwory	2 (4)**	1 (2)***	1 (3)****	0 (0)
Trombocytopenia	0 (0)	2 (4)	2 (6)	0 (0)

AEs	n (%)			
	EFA [N = 55]	ETA [N = 45]	INF [N = 33]	ADA [N = 3]
Zdarzenia neurologiczne	1 (2) ^s	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reakcje związane z infuzją	0 (0)	0 (0)	4 (12)	0 (0)
AEs związane z łuszczycowym zapaleniem stawów	2 (4) ^{ss}	0 (0)	1 (3) ^{sss}	0 (0)
Immunogeniczność	0 (0)	2 (4)	7 (21)	0 (0)
Zaostrzenie łuszczycy:				
- przemijające miejscowe grudkowe wykwity	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- zmiany morfologiczne łuszczycy	4 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
- uogólnione zaostrzenie zapalne	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MAE – łagodne działania niepożądane (*Mild Adverse Events*); SAE – poważne działania niepożądane;

*Obserwowane 48h po infuzji;

**Definiowane jako lokalny rumień, swędzenie, pieczenie, ból, rumień lub pokrzywka;

*** 4 przypadki opryszczki narządów płciowych;

****Zapalenie oskrzeli;

^Półpasiec;

^^Rozsiana gruźlica;

^^^4 zdarzenia nawrotu półpaśca;

*1 przypadek raka podstawno komórkowego i jeden czerniaka;

**2 przypadki raka płuc u ciężkich palaczy po 16 i 20 tyg. terapii;

***Rak okrężnicy po 23 m-cach terapii;

****Rak wątroby po 21 m-cach terapii;

§Aseptyczne zapalenie opon;

§§Potwierdzone łuszczycowe zapalenie stawów po 31 i 56 tyg. terapii;

§§§Ogólne bóle stawów w kontekście wywołanego lekiem tocznia rumieniowatego

Stosowanie infliksymabu było związane z częstszymi reakcjami związanymi z infuzją i AEs dotyczącymi immunogeniczności, podczas gdy reakcje w miejscu iniekcji występowały najczęściej w grupie stosującej ETA, a objawy grypopodobne w grupie leczonej EFA. Ze względu na wywołane lekiem przypadki trombocytopenii w grupach ETA i INF bezwzględne monitorowanie liczby płytek krwi jest zalecane. Ogólne ryzyko wystąpienia raka nie jest zwiększone przy zastosowaniu terapii biologicznej w porównaniu z populacją generalną.

W badaniu wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa efalizumabu i etanerceptu w porównaniu z infliksymabem. Należy mieć jednak na uwadze, iż w lutym 2009 roku efalizumab został wycofany z obrotu.

9.5.2.4. *van Lumig 2011* [31], *Driessen 2009* [32]

Badania *van Lumig 2011* oraz *Driessen 2009* miały na celu przedstawienie profilu bezpieczeństwa etanerceptu, adalimumabu, efalizumabu, infliksymabu i ustekinumabu (*van Lumig 2011*) na podstawie odpowiednio 5-letniej i 3-letniej praktyki klinicznej leczenia łuszczycy. Pacjenci kwalifikujący się do badania pochodzili z rejestru *Kliniki Dermatologicznej Uniwersytetu Radbound Centrum Medycznego Nijmegen*, mieli łuszczycę, nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie fototerapią, metotreksatem i cyklosporyną, lub mieli przeciwwskazania/brak tolerancji względem

powyższych terapii, a liczba punktów w skali PASI wynosiła u nich > 10. Działania niepożądane były odnotowywane przy każdej wizycie (co 4-6 tyg. w ciągu pierwszych 12 tyg., co 6 tyg do 24 tyg. oraz co 12 tyg. w późniejszym okresie).

łącznie do badań włączono 173 pacjentów (*van Lumig 2011*), którzy w okresie od lutego 2005 do kwietnia 2010 roku przeszli 263 terapie i 118 pts (*Driessen 2009*) z 142 terapiami. W związku z aktualizacją danych z analizowanego rejestru autorzy raportu przedstawili dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych z badania *van Lumig 2011* i uzupełnili je o dane odnośnie rezygnacji pacjentów z leczenia z obserwacji *Driessen 2009* (brak danych w badaniu *van Lumig 2011*).

Większość uczestników obserwacji *van Lumig 2011* stanowili mężczyźni (63%) w średnim wieku 50,6 lat, którzy chorowali na łuszczycę średnio od 26 lat. Chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów stanowili 29% pacjentów włączonych do obserwacji. U 164 pts odnotowano 755 współistniejących chorób, z których najczęściej występowały nadciśnienie (32%), hypercholesterolemia (14%) oraz cukrzyca (13%). Uwzględniając terapie biologiczne stosowane u uczestników przed włączeniem do obserwacji 50,9% było leczonych jednym lekiem, 30,6% - dwoma, 13,9% - trzema, 4% - czterema i 0,6% - pięcioma lekami biologicznymi spośród wymienionych: ETA, ADA, INF, EFA, UST, alefacept i onercept).

Poniżej przedstawiono rezygnacje pacjentów z leczenia jedynie dla próby *Driessen 2009*.

Tabela 262.

Liczby i odsetki pacjentów przedstawiające rezygnacje/przerwanie leczenia biologicznego ogółem dla wszystkich terapii (*Driessen 2009*) [32]

Powód rezygnacji	n (%) [N = 118]
Ogółem	30 (25)
Utrata z okresu obserwacji	11 (9)
AEs i brak skuteczności	6 (5)
AEs	5 (4)
Brak skuteczności	5 (4)
Chęć zajścia w ciążę	1 (1)
Zgon	2* (2)

*Dwie kobiety leczone etanerceptem zmarły wskutek nagłego zatrzymania akcji serca

W badaniu *van Lumig 2011* łącznie u 169 pts odnotowano 1530 działań niepożądanych (AEs). Do najczęściej występujących AEs zaliczono działania niepożądane odnotowane u co najmniej 20% pacjentów: zakażenie górnych dróg oddechowych (57%), infekcje skórne (20%), świąd/choroby skóry (60%), ból stawów/zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (46%), objawy grypopodobne (38%), zaburzenia przewodu pokarmowego (30%), ból głowy i zmęczenie.

Działania niepożądane klasyfikowano jako poważne (SAEs), gdy zagrażały życiu pacjenta, obejmowały nowotwory i zdarzenia wymagające przedłużenia okresu hospitalizacji, wrodzone

anomalie, zdarzenia prowadzące do trwałych lub znaczących niepełnosprawności oraz zgony. SAEs w liczbie 88 wystąpiły u 49 pts (28%), z czego 21 (24% SAEs) było prawdopodobnie związanych z leczeniem biologicznym, a 1 reakcja po infuzji była na pewno związana z zastosowaną terapią. Szczegółowe informacje dotyczące wystąpienia poważnych działań niepożądanych zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 263.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły SAEs (van Lumig 2011) [31]

SAEs		n (%)*			
		ETA [N = 150]	ADA [N = 59]	EFA [N = 27]	INF [N = 7]
Nowotwory	Rak podstawnokomórkowy skóry	3 (2)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
	Rak kolczystokomórkowy	3 (2)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)
	Rak piersi	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Rak przełyku	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Przerzutowy rak jelita grubego	1 (0,7)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)
Infekcje	Róża	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zapalenie płuc	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zaostrzenie zapalenia oskrzeli chorych na astmę	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym	Zawał mięśnia sercowego	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dławica piersiowa	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zastoinowa kardiomiopatia	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Migotanie przedsionków	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Krwotok okołosród mózgowy	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Choroby przewodu pokarmowego	Cholecystektomia	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zabieg przepukliny brzusznej	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zabieg przepukliny pachwinowej	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Marskość wątroby	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
	Dolegliwości brzucha	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Przetoki odbytu	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Krwawienia żyłaków przełyku	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu mięśniowo-	Łuszczycowe zapalenie stawów	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)
	Entezopatia ramienia	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

SAEs		n (%)*			
		ETA [N = 150]	ADA [N = 59]	EFA [N = 27]	INF [N = 7]
szkieletowe go	Urazowe złamania kości	2 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
	Dolegliwości ze strony stawów	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)
Zaburzenia układu moczowo- płciowego	Operacja cystoceli	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Kamica nerkowa	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
	Usunięcie macicy	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaostrzenie łuszczycy		13 (8,7)	3 (5,1)	5 (18,5)	2 (28,6)^
Ropień nogi		1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reakcje podczas infuzji		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
Operacja kolana		3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Poronienie		1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urodzenie dziecka z przetrwałym przewodem tętnicznym		1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Złe samopoczucie/dolegliwości ze strony stawów/utrata wagi		0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
Zgony		3 (2)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Trzech pacjentów doznało zaostrzenia łuszczycy podczas stosowania różnych terapii biologicznych

Podczas badania odnotowano 11 zdarzeń nowotworowych u 9 pacjentów, z czego u wszystkich pacjentów z nowotworami skóry (ale 3 pts z rakiem podstawnokomórkowym) przerwano leczenie biologiczne. U jednego z pacjentów odnotowano 3 przypadki raka kolczystokomórkowego skóry i raka przełyku podczas terapii etanerceptem, a u innego pacjenta - 2 raki podstawnokomórkowe i 1 kolczystokomórkowy skóry po półrocznym leczeniu etanerceptem. Częstość wystąpienia raka piersi, jelita grubego i przełyku nie jest zwiększona w porównaniu z oczekiwanymi wartościami częstości z holenderskiego ogólnego rejestru praktyki klinicznej (CMR), natomiast zwiększone wartości zaobserwowano w wystąpieniu nowotworów skóry.

Ogółem 412 infekcji (głównie łagodnych) zarejestrowano u 133 pacjentów z najczęściej występującymi zakażeniami górnych dróg oddechowych, grypą/objawami grypopodobnymi i infekcją skóry. Poważne infekcje obejmowały: zaostrzenie zapalenia oskrzeli chorych na astmę, różę i zapalenie płuc (po 1 przypadku w grupie ETA). Częstość występowania poważnych infekcji była porównywalna z danymi z CMR. U jednego chorego poddanego terapii etanerceptem wystąpiła gruźlica, więc leczenie ETA zostało przerwane i rozpoczęto leczenie izoniazydem.

U 22 pts odnotowano 29 zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym. Związek pomiędzy wystąpieniem poważnych AEs dotyczących układu sercowo-naczyniowego (częstość porównywalna z danymi z CMR) z leczeniem etanerceptem rozważono jako mało prawdopodobny.

Jedynie wystąpienie krwotoku okołoróżnowego, wczesnych przypadków dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego uznano za możliwe związane z zastosowanym etanerceptem.

Zdarzenia dermatologiczne wystąpiły u 123 pts (322 przypadków), z czego 123 przypadki uznano za możliwe związanych z leczeniem (m.in. 58 infekcji skórnych i 36 przypadków świądu), a 29 reakcji w miejscu iniekcji – za z pewnością związane z leczeniem. Najczęściej występował: świąd (55 pts: 47 w grupie ETA, 14 w grupie ADA, 8 w grupie EFA i 1 w grupie INF) oraz infekcje skórne (38 pts: 45 w grupie ETA, 5 w grupie EFA, 3 w grupie ADA, 4 w grupie INF i 1 w grupie UST). Zdarzenia skórne określone jako poważne wystąpiły w liczbie 48 i zaliczono do nich nowotwory skóry, zaostrenie łuszczycy i 1 przypadek róży.

U 71 pts odnotowano co najmniej jedno AE dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego, z czego 26 pts chorowało na łuszczycowe zapalenie stawów.

Podczas leczenia odnotowano 4 zgony: 2 spowodowane nagłym zatrzymaniem akcji serca po 12 i 15 m-cach leczenia etanerceptem (zawał i nadciśnienie w wywiadzie oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc), 1 u pt z marskością wątroby, który zmarł na skutek krwawienia wewnętrznego po 9 m-cach leczenia adalimumabem oraz 1 spowodowany zawałem mięśnia sercowego u pt po 4 dniach leczenia etanerceptem (zgon prawdopodobnie związany z leczeniem).

Podsumowując, profil bezpieczeństwa zastosowanych terapii na łuszczycę był korzystny z niską częstością związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych. Należy mieć na uwadze, iż w lutym 2009 roku efalizumab został wycofany z obrotu.

9.5.2.5. OBSERVE-5 (Kimball 2010) [33]

Eksperyment *OBSERVE-5* stanowi badanie wieloośrodkowe fazy IV, które prowadzono w 5-letnim okresie obserwacji w celu przedstawienia profilu bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej na podstawie danych z praktyki klinicznej. Do obserwacji włączono 2513 pts, z czego 2511 pts otrzymało co najmniej 1 dawkę etanerceptu. Odsetek mężczyzn w badaniu był równy 52% pts, średni wiek - 46,3 lata, a średni czas trwania łuszczycy wynosił 15,7 lat. 10,7% pts, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku przerwało leczenie. Główną przyczyną rezygnacji z leczenia było: wycofanie zgody (101 pacjentów - 4%), utrata z okresu obserwacji oraz niezgodności z protokołem badania (łącznie 44 pts - 1,8%). Do najczęstszych współistniejących chorób zaliczono nadciśnienie (26,9%) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (17,7%).

Tabela 264.
Działania niepożądane (OBSERVE-5)

Punkt końcowy	
Działania niepożądane	Poważne działania niepożądane i poważne zdarzenia infekcyjne wystąpiły u odpowiednio 120 i 35 chorych. Najczęściej występującymi poważnymi infekcjami było zapalenie płuc (10 pts, 0,4%) oraz zapalenie tkanki łącznej (9 pts, 0,4%). Zdarzenia nowotworowe odnotowano u 26 pts (1,0%) z najczęściej występującym rakiem podstawnokomórkowym skóry (8 pts, 0,3%) i rakiem kolczystokomórkowym skóry (6 pts, 0,2%).

Odnotowane w praktyce klinicznej działania niepożądane z rejestru *OBSERVE-5* stanowią uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania etanerceptu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą plackowatą.

9.5.2.6. Sanchez-Regana 2010 [34]

Badanie *Sanchez-Regana 2010* było prowadzone wśród członków hiszpańskiej grupy łuszczycy (*the Spanish Psoriasis Group*, SPG) z Hiszpańskiej Akademii Dermatologicznej i Wenerologicznej. Celem badania była ocena działań niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia przy udziale takich leków jak: efalizumabem, etanerceptem, infliksymabem i adalimumabem. Do badania włączono wyniki 988 pacjentów: 306 leczonych efalizumabem (EFA), 439 pts leczonych etanerceptem (ETA), 181 pts poddanych terapii infliksymabem (INF) oraz 62 pts – adalimumabem (ADA).

Do głównych działań niepożądanych należały lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dla leków stosowanych podskórnie), które odnotowano u 8% pts w grupie ADA, 4,2% pts w grupie EFA i 2,96% pts w grupie ETA. Większość z nich określił jako AEs stopnia II i III: o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 62 pts (34%) leczonych infliksymabem o zaostrzonym przebiegu.

Leczenie efalizumabem było związane z największym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne (37,9%) oraz ból głowy (13,07%) w porównaniu z pacjentami poddanymi terapii ADA (po 4,8%), ETA (odpowiednio 2% i 1,3%) i INF (odpowiednio 1,1% i 3,8%).

Ogółem u 131 pacjentów (13,25%) obserwowano nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które najczęściej wystąpiły w grupie stosującej infliksymab (15,46%) i efalizumab (15,36%), a rzadziej przy etanercept (6,6%) i adalimumab (1,6%).

Ogółem u 121 pts zaobserwowano infekcje: u 13,8% pts w grupie INF, 8,2% pts w grupie ETA, 8% pts w grupie ADA i 6,2% pts w grupie EFA.

Najczęściej występujące infekcje zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 265.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje (Sanchez-Regana 2010) [34]

Infekcje [^]	n (%) [*]			
	EFA [N = 306]	ETA [N = 439]	INF [N = 181]	ADA [N = 62]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (2,94)	7 (1,59)	1 (0,55)	2 (3,23)
Infekcja tkanki łącznej	5 (1,63)	1 (0,23)	1 (0,55)	0 (0,0)
Infekcja dróg moczowych	2 (0,65)	5 (1,14)	7 (3,87)	0 (0,0)
Zapalenie płuc	1 (0,33)	1 (0,23)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nieżył żołądka i jelit	0 (0,0)	7 (1,59)	3 (1,66)	1 (1,61)
Półpasiec	0 (0,0)	4 (0,91)	2 (1,10)	0 (0,0)
Czyrączność	0 (0,0)	3 (0,68)	1 (0,55)	0 (0,0)
Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	2 (0,46)	1 (0,55)	1 (1,61)
Ropień odbytu	0 (0,0)	2 (0,46)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie zatok obocznych nosa	0 (0,0)	1 (0,23)	1 (0,55)	0 (0,0)
Zapalenie ucha zewnętrznego	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,10)	0 (0,0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Zaobserwowane u co najmniej 2 pacjentów ogółem

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż do najczęściej obserwowanych infekcji należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (największy odsetek w grupach EFA i ADA: 2,9% i 3,2% odpowiednio), zaostrzony nieżyty żołądka i jelit (w grupach ETA, INF i ADA odpowiednio: 1,59%, 1,66% i 1,61%) oraz zakażenia dróg moczowych (w grupach INF, ETA i EFA odpowiednio: 3,87%, 1,14% i 0,65%). W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab odnotowano 1 przypadek gruźlicy.

Nowe przypadki łuszczycowego zapalenia stawów odnotowano u: 5,8% pts leczonych efalizumabem; 0,55% pts leczonych infliksymabem; 0,45% pts leczonych etanerceptem.

Kilka przypadków zastoinowej niewydolności serca zaobserwowano u 1,1% pts w grupie INF, 0,3% pts w grupie EFA i 0,2% pts w grupie ETA. Demielinizacja i choroby autoimmunologiczne wystąpiły jedynie u pacjentów leczonych infliksymabem (odpowiednio 1,1% i 0,55%).

Jedynie u dwóch pacjentów odnotowano przypadki chorób nowotworowych: 1 pt poddany terapii ETA: rak piersi; 1 pt w grupie INF: rak kolczystokomórkowy skóry.

Dodatkowo, u 7 pts (4 pts w grupie ETA i 3 pts w grupie EFA) odnotowano łuszczycę krostkową dłoni i stóp.

Należy mieć na uwadze, iż w lutym 2009 roku efalizumab został wycofany z obrotu z powodu 3 potwierdzonych i 1 przypuszczalnego przypadku leukoencefalopatii.

Podsumowując powyższe dane autorzy niniejszego raportu zwracają uwagę na potrzebę dokładniejszego monitorowania pacjentów otrzymujących infliksymab, za względu na dużą częstość

występowania reakcji przy infuzji. Analiza wykazała dobry profil bezpieczeństwa etanerceptu: niska liczba wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji (3%).

9.5.2.7. *Kokelj 2006* [35]

W procesie wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono badanie *Kokelj 2006*, które nie zostało włączone do analizy głównej z powodu braku randomizacji, braku zaślepienia oraz braku grupy kontrolnej.

Badanie *Kokelj 2006* ocenia skuteczność oraz bezpieczeństwo etanerceptu u 29 pacjentów z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów. Etanercept podawany był w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni.

Powody rezygnacji z badania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 266.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia (*Kokelj 2006*) [35]

Powód rezygnacji	n (%) [N = 29]
Ogółem	6 (20,7)*
Działania niepożądane	3 (10,3)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z badania po 16 tygodniach leczenia zrezygnowało ogółem 6 pacjentów.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 267.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (*Kokelj 2006*) [35]

Działania niepożądane	n (%) [N = 29]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	2 (6,9)*
Nudności	2 (6,9)*
Ból głowy	2 (6,9)*
Przejściowy wzrost bólu w stawach	2 (6,9)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Większość występujących działań niepożądanych była łagodna bądź o umiarkowanym stopniu natężenia. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy ani poważnych infekcji.

Wyniki z badania *Kokelj 2006* dotyczące bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu są zbieżne z wynikami pochodzącymi z badań randomizowanych włączonych do analizy. Etanercept jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

9.5.2.8. Adamski 2011 [36]

Celem obserwacyjnego badania *Adamski 2011* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w praktyce dermatologicznej w leczeniu 21 pacjentów z łuszczycą zwykłą oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów. Etanercept podawany był w dawce 50 mg raz w tygodniu w iniekcjach podskórnych.

Po 24 tygodniach podawania etanerceptu nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. W trakcie monitorowania terapii nie stwierdzono poważnych odchyień w badaniu podmiotowym i badaniach laboratoryjnych.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 268.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Adamski 2011*) [36]

Działania niepożądane	n (%) [N = 21]
Infekcje górnych dróg oddechowych	4 (19)
Zwiększenie masy ciała	3 (14,3)
Odczyn w miejscu wstrzyknięcia leku (rumień)	2 (9,5)

W trakcie trwania badania zaobserwowano 4 przypadki infekcji górnych dróg oddechowych (1 pt wymagał antybiotykoterapii doustnej). U 3 chorych zwiększyła się masa ciała, natomiast u 2 zanotowano rumień w miejscu iniekcji.

Wykazano, iż zastosowanie w praktyce dermatologicznej etanerceptu w dawce 50 mg raz w tygodniu jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z łuszczycą zwykłą.

9.5.3. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych/opracowań wtórnych

Zidentyfikowano 7 publikacji będących przeglądami systematycznymi/opracowaniami wtórnymi, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania etanerceptu. Zestawienie i wnioski płynące z odnalezionych analiz zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 269.

Podsumowanie przeglądów systematycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania etanerceptu *Borras-Blasco 2009* [37], *Dommasch 2011* [38], *Ko 2009* [39], *Langley 2010* [40], *Lecluse 2011* [41], *Sanchez Carazo 2006*, [42], *Ryan 2011* [43]

Przeгляд systematyczny/ opracowanie wtórne	Podsumowanie i wnioski
<p>Borras-Blasco 2009 [37]</p>	<p>W publikacji tej dokonano przeglądu skórnych działań niepożądanych występujących podczas terapii antagonistami TNF-α. Do przeglądu włączano badania kliniczne, <i>case reports</i>, komentarze i opracowania wtórne odnalezione w bazach <i>PubMed</i>, <i>EMBASE</i> oraz <i>MEDLINE</i>.</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w publikacjach włączonych do przeglądu były reakcje w miejscu podania (37% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem w porównaniu z 10% pacjentów przyjmujących placebo). W badaniach RCT raportowano występowanie różnego rodzaju wysypek, których większość miała łagodny przebieg i tylko w jednym przypadku została określona jako wysypka 3 stopnia. Do innych skórnych działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem etanerceptu należały liszaje, pokrzywka i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.</p>
<p>Dommasch 2011 [38]</p>	<p>Autorzy przeglądu przedstawiają ryzyko wystąpienia infekcji i chorób nowotworowych w czasie stosowania terapii z udziałem: etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu i innych leków biologicznych u pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w takich bazach danych jak: <i>MEDLINE</i>, <i>Embase</i>, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>ClinicalTrials.gov</i> w okresie do 30 lipca 2009 roku i zidentyfikowano 820 potencjalnie związanych publikacji, z czego 20 prób klinicznych z łączną liczbą dorosłych pacjentów równą 6810 (5427 pts z łuszczycą zwykłą i 1383 pts z łuszczycowym zapaleniem stawów). 13 prób dotyczyło pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatą.</p> <p>Na podstawie omawianego przeglądu można stwierdzić, iż istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji w krótkim okresie leczenia biologicznego, lecz 97,6% odnotowanych infekcji nie było poważnych, a najczęściej występującą była infekcja górnych dróg oddechowych. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych infekcji, a znaczące zwiększenie ryzyka chorób nowotworowych również nie było obserwowane. W 9 próbach zapalenie tkanki łącznej było najczęściej występującą poważną infekcją obserwowaną w grupie placebo (3) w porównaniu z 1 przypadkiem w grupie aktywnej interwencji. Ogólnie wykazano pozytywny profil korzyści do ryzyka odnośnie stosowania analizowanych interwencji u dorosłych z łuszczycą w krótkim okresie obserwacji, lecz istnieje potrzeba długookresowych badań w celu wykazania pełnego profilu występowania nowotworów poważnych infekcji związanych z przewlekłą terapią biologiczną.</p>
<p>Ko 2009 [39]</p>	<p>Do przeglądu włączone zostały publikacje typu <i>case study</i> dotyczące łuszczycy jako działania niepożądanego podczas leczenia antagonistami TNF-α.</p> <p>W procesie wyszukiwania (bazy <i>MEDLINE</i>, <i>PubMed</i>) zidentyfikowano 127 przypadków łuszczycy występującej podczas terapii: 70 (55,1%) u pacjentów leczonych infliksymabem, 35 (27,6%) u leczonych etanerceptem oraz 22 (17,3%) u leczonych adalimumabem. Łuszczycą najczęściej leczona była za pomocą glikokortykosteroidów lecz terapia ta przyniosła poprawę jedynie w 26,8% przypadków. Po zmianie jednego antagonisty TNF-α na inny w 15,4% przypadków objawy łuszczycy ustępowały. Natomiast po przerwaniu terapii w 64,3% przypadków objawy ustępowały.</p>
<p>Langley 2010 [40]</p>	<p>Celem przeglądu była ocena ryzyka do korzyści stosowania leczenia etanerceptem, adalimumabem i infliksymabem u pacjentów z łuszczycą.</p> <p>W wyniku wyszukiwania (baza <i>MEDLINE</i>) przeprowadzonego do 31 sierpnia 2008 roku zidentyfikowano 12 prób klinicznych, na podstawie których nie wykazano znaczącego zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry i chłoniaków), nieczerniakowego raka skóry, poważnych AEs i poważnych infekcji. Nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy i chłoniaków w czasie stosowania wszystkich trzech leków. Wykazano iż podczas pierwszego roku leczenia prawdopodobieństwo sukcesu terapii biologicznej łuszczycy było kilka rzędów wielkości większe niż prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej toksyczności leków (podobny profil bezpieczeństwa).</p>

Przegląd systematyczny /	Podsumowanie i wnioski
<p>Lecluse 2011 [41]</p>	<p>W tej pracy autorzy dokonali przeglądu dermatologicznych działań niepożądanych występujących podczas leczenia etanerceptem, opisanych w literaturze. Proces systematycznego wyszukiwania został przeprowadzony w bazach EMBASE oraz MEDLINE.</p> <p>W 124 badaniach włączonych do analizy scharakteryzowano 72 oddzielne, specyficzne, dermatologiczne działania niepożądane. Autorzy przeglądu przedstawili także 101 <i>case reports</i> opisujących 153 pacjentów i 65 różnych, specyficznych działań niepożądanych. Łącznie analizą objęto 30 694 pacjentów przyjmujących etanercept w 34 różnych wskazaniach lub kombinacjach wskazań z uwzględnieniem zdrowych ochotników.</p> <p>Infekcje – raportowano występowanie infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i w jednym przypadku pasożytniczych. Najczęściej opisywanymi infekcjami były zapalenia tkanki łącznej oraz <i>herpes zoster</i>. W 63% przypadków infekcje skórne pojawiały się podczas pierwszych 6 miesięcy terapii i w ponad 50% przypadków były powodem przerwania leczenia. Autorzy nadmieniają, iż niemalże wszyscy pacjenci u których stwierdzono infekcje przyjmowali inne leki immunosupresyjne.</p> <p>Toczeń – odnaleziono 32 przypadki wystąpienia symptomów tocznia. Praktycznie wszyscy pacjenci u których stwierdzono objawy tocznia przerywali terapię. W większości przypadków objawy ustępowały po zaprzestaniu przyjmowania etanerceptu.</p> <p>Zapalenie naczyń – jedynie w 6 raportach stwierdzono wśród pacjentów przypadki zapalenia naczyń. Dodatkowo odnaleziono 15 <i>case reports</i> opisujących przypadki zapalenia naczyń podczas leczenia etanerceptem.</p> <p>Nowotwory – najczęściej występującymi nowotworami podczas leczenia etanerceptem był rak podstawnomórkowy oraz rak płaskonabłonkowy (odnotowane w odpowiednio 12 oraz 8 raportach). Odsetek występowania tych nowotworów wśród pacjentów leczonych etanerceptem wyznaczony przez WHO wyniósł odpowiednio 2,06% oraz 1,44%.</p> <p>Reakcje niespecyficzne – wśród niespecyficznych reakcji skórnych wymieniono wysypki (u większości pacjentów). Inne niespecyficzne skórne działania niepożądane takie jak łysienie, liszaje czy ziarniak obrączkowaty występowały rzadko.</p> <p>Reakcje w miejscu podania – było to najczęściej występujące działanie niepożądane. Wśród specyficznych reakcji w miejscu podania wymieniono: krwotok, krwawienie oraz rumień. Odnotowana częstość występowania reakcji w miejscu podania wyniosła 58,87%.</p>
<p>Sanchez Carazo 2006 [42]</p>	<p>Przegląd dotyczył działań niepożądanych występujących podczas terapii etanerceptem u pacjentów z łuszczycą. Autorzy włączyli badania typu <i>case study</i>, badania kohortowe, RCT oraz opracowania wtórne.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi alergicznymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania, obserwowano je u około jednej trzeciej pacjentów przyjmujących etanercept. Reakcje te były łagodne w przebiegu, pojawiały się w pierwszym tygodniu przyjmowania leku. Odnotowano także występowanie pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego. Wytwarzanie przeciwciał przeciwko etanerceptowi obserwowano u niewielkiego procenta pacjentów.</p> <p>W randomizowanych badaniach klinicznych częstość występowania poważnych infekcji była podobna w grupie etanerceptu oraz placebo (1,3% vs 0,9%). Najczęściej występującymi infekcjami u pacjentów przyjmujących etanercept były infekcje górnych dróg oddechowych (29% vs 16% w grupie placebo). Wśród potencjalnych niebezpieczeństw związanych z terapią etanerceptem wymienia się ryzyko zakażeń wywołanych przez wewnątrzkomórkowe mikroorganizmy.</p> <p>Nie ma dowodów na to, iż terapia z wykorzystaniem etanerceptu powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów czy nieprawidłowości hematologicznych.</p> <p>Wśród innych działań niepożądanych, występujących rzadko i nie powodujących poważnych komplikacji klinicznych wymienia się nieprawidłowości immunologiczne (autooprzeciwiła, objawy toczniopodobne, przeciwičila anty-etanercept) czy nieswoiste zapalenie jelit.</p>
<p>Ryan 2011 [43]</p>	<p>Celem przeglądu była ocena związku pomiędzy zastosowaniem leków biologicznych (ustekinumab, briakinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab) w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej a częstością występowania poważnych zdarzeń</p>

Przegląd systematyczny/	Podsumowanie i wnioski
	<p>związanych z układem sercowo-naczyniowym (MACE - <i>major adverse cardiovascular events</i>). Do przeglądu <i>Ryan 2011</i> włączono takie próby kliniczne jak: 1) porównanie ETA vs PL: <i>Gottlieb 2003, Leonardii 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008; Menter 2010</i> (abstrakt do włączonego badania <i>Gottlieb 2011</i>), <i>Strober 2010</i> (abstrakt do włączonego badania <i>Strober 2011</i>) oraz <i>Bagel 2010</i> (abstrakt do włączonego badania <i>Bagel 2012</i>); 2) ADA vs PL: <i>REVEAL</i> (publikacja <i>Menter 2008</i>), <i>Asahina 2010</i> oraz <i>Gordon 2006</i>; 3) INF vs PL: <i>SPIRIT</i> (publikacja <i>Gottlieb 2004</i>), <i>EXPRESS</i> (publikacja <i>Reich 2005</i>), <i>EXPRESS II</i> (publikacja <i>Menter 2007</i>) oraz <i>Chaudhari 2001</i>. Należy podkreślić, iż w przeglądzie <i>Ryan 2011</i> włączono również próby kliniczne porównujące UST vs PL (nie włączone do niniejszego raportu z uwagi na odnalezione badanie <i>ACCEPT</i> bezpośrednio porównujące ETA vs UST). Za wyjątkiem prób klinicznych porównujących UST vs PL, <i>Gordon 2006</i> (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację – BSA \geq 5%), oraz <i>Chaudhari 2001</i> (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację – BSA \geq 5%) wszystkie wyżej wymienione próby kliniczne zostały zawarte w raporcie Instytutu Arcana i poddane analizie statystycznej.</p> <p>Odnotowano wyłącznie 1 przypadek MACE w grupie adalimumabu. Przeprowadzona metaanaliza porównująca leki biologiczne z placebo nie wykazała znamienych statystycznie różnic w częstości występowania MACE.</p>

Podsumowując informacje zawarte w tabeli powyżej można stwierdzić, iż terapia etanerceptem jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Najczęściej występujące działania niepożądane (reakcje w miejscu podania oraz infekcje) miały łagodny przebieg i nie powodowały przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane (toczeń, zapalenie naczyń lub nowotwory) występowały rzadko i były w większości przypadków powodem zaprzestania przyjmowania etanerceptu.

9.5.4. Bezpieczeństwo etanerceptu na podstawie opisu przypadków (*case reports*)

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 opisów przypadków, których analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Przeanalizowano przypadki kliniczne występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem farmakoterapii etanerceptu w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą. Szczegółowe dane opisów przypadków z 7 publikacji: *Fryrear 2004* [44], *Alcaide 2008* [45], *Ganguly 2009* [46], *De Simone 2010* [47], *Musumeci 2010* [48], *Garcia-Rabasco 2010* [49] oraz *Herrera 2010* [50] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 270.
Opis działań niepożądanych na podstawie opisów przypadków (Fryrear 2004 [44], Alcaide 2008 [45], Ganguly 2009 [46], De Simone 2010 [47], Musumeci 2010 [48], Garcia-Rabasco 2010 [49], Herrera 2010 [50])

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p>Fryrear 2004 (IV D) [44]</p>	<p>U 56-letniego mężczyzny od 20 lat występowała łuszczycą zwykłą plackowata wraz z objawami łuszczycowego zapalenia stawów. Pacjent był osobą niepalącą, u którego wcześniej nie odnotowano nowotworowych zmian skórnych. Wcześniej pacjent był poddany różnym terapiom w tym metotreksatem, cyklosporyną i hydroksymocznikiem.</p> <p>W 1994 roku pacjent uczestniczył w próbie zastosowania leczenia psoralenem skojarzonym z naświetlaniem ultrafioletem A (18 terapii w dawce 90 J/cm²), którą przerwano ze względu na brak efektywnej odpowiedzi na leczenie. Wskutek braku skuteczności tych terapii chory rozpoczął leczenie etanerceptem stosowanym podskórnie w dawce 25 mg 2 razy w tyg. W krótkim okresie czasu wykazano znaczną poprawę stanu łuszczycowego oraz efektywność terapii względem łuszczycowego zapalenia stawów przy braku jakichkolwiek działań niepożądanych.</p> <p>Na 2 m-ce przed wystąpieniem działań niepożądanych zastosowano etanercept w leczeniu skojarzonym ze schematem zawierającym kalcypotriol i propionian kłobetazolu.</p> <p>3,5 miesiąca po rozpoczęciu terapii z użyciem etanerceptu pacjent zgłosił się na obserwację do kliniki dermatologicznej ze względu na szybko rozwijającą się wysypkę.</p> <p>Klinicznie, u pacjenta nie wykazano uszkodzeń popromiennych. Po wystąpieniu objawów i wykonaniu biopsji ścinającej analiza histologiczna wykazała zmiany, które były zgodne z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego. Zastosowano testy na ludzki wirus brodawczaka (wyniki reakcji łańcuchowej polimerazy okazały się negatywne). Ponadto, wykonano tomografię komputerową całego ciała, która nie wykazała przerzutów. Po dokonaniu oceny przez urologa usunięto raka prącia z użyciem techniki chirurgicznej Mohsa wybranej ze względu na zamknięty charakter zmiany, mały rozmiar i brak przytwierdzenia do poniżej występujących struktur. Nie odnotowano żadnych powikłań postproceduralnych u chorego.</p>	<p>Omawiany przypadek jest interesujący z uwagi na rzadkość tego typu zmian nowotworowych, jak również brak potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia raka prącia u analizowanego pacjenta. Podejrzewa się, że omawiany nowotwór może się szybko rozwinąć w relatywnie krótkim okresie po zastosowanym leczeniu etanerceptem.</p>
<p>Alcaide 2008 (IV D) [45]</p>	<p>U 30-letniego mężczyzny stwierdzono w wywiadzie: zespół Downa, niewydolność nerek z powodu nieprawidłowości dróg moczowych, obecność HCV (genotyp 1b) zdiagnozowaną w 1994 roku (nigdy nie leczoną) oraz łuszczycę występującą od 1999 roku (wysypka rumieniowa, hiperkeratotyczne wykwity na łokciu, kończynach górnych i dolnych – BSA ok. 30%). W maju 2007 roku rozpoczęto terapię etanerceptem podawanym podskórnie w dawce 25 mg 2 razy w tyg, z uwagi na fakt, iż leki stosowania zewnętrznego zawiodły, a inne leki immunosupresyjne tj. cyklosporyna czy metotreksat były przeciwwskazane (problemy nerkowe i wątrobowe). W czasie miesiąca odnotowano istotną poprawę zmian skórnych. Funkcje wątrobowe nie uległy pogorszeniu, a HCV infekcja nie rozwijała się podczas leczenia etanerceptem. W czasie pisania publikacji terapia była kontynuowana w tej samej dawce. Jest to jak dotąd pierwszy przypadek pacjenta z zespołem Downa, łuszczycą i infekcją HCV, u którego terapia z zastosowaniem etanerceptu odniosła sukces.</p>	<p>Postępowanie z pacjentami z łuszczycą i wirusowym zapaleniem wątroby (HCV) jest wyzwaniem dla lekarzy ze względu na możliwość pogorszenia stanu łuszczycowego. Istnieje obawa, iż etanercept podawany pacjentom z łuszczycą i HCV może wpłynąć na progresję choroby wątroby z powodu teoretycznego ryzyka zaburzonej równowagi immunologicznej wywołanej lekiem. Ostatnie doniesienia oraz rozważany przypadek potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo omawianej terapii u pacjentów zarówno z łuszczycą jak i współistniejącą infekcją HCV.</p>

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p>Ganguly 2009 (IV D) [46]</p>	<p>62-letni mężczyzna z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą plackowatą był poddany terapii etanerceptem przez okres 3 lat. Wcześniejsze leczenie łuszczycy nie zawierało wysokich dawek metotreksatu. Pacjent zgłosił się do kliniki ze skrajną limfocytotą (całkowity poziom limfocytów $110 \times 10^9/l$), przy czym przed rokiem u pacjenta wykazano prawidłowy poziom limfocytów. Potwierdzono diagnozę chłoniaka grudkowego w fazie białaczkowej u pacjenta przy użyciu hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> (FISH). Skany CT wykazały uogólnioną limfadenopatię z powiększeniem śledziony. Jako, że pacjent nie miał objawów, zdecydowano wstrzymać terapię chłoniaka (przerwanie terapii etanerceptem). W przebiegu 4 tyg. absolutny poziom limfocytów u pacjenta wyniósł $30 \times 10^9/l$. Nie stwierdzono zmian innych parametrów hematologicznych. Jednakże nie osiągnięto u pacjenta istotnej remisji i w okresie 3 msc. rozwinął się objawowy złośliwy wysięk opłucnowy, wymagający rozpoczęcia systemowej chemoterapii z użyciem rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny oraz prednizonu. Choć pacjent w czasie trwania pisania manuskryptu był w stanie powrotu do zdrowia, został utracony z okresu obserwacji.</p>	<p>Choć przypadek tego pacjenta nie jest dowodem na przyczynowy związek pomiędzy terapią etanerceptem a chłoniakiem, zastanawiający jest spadek poziomu limfocytów po zatrzymaniu leczenia omawianą interwencją. Możliwe jest, że etanercept brał udział w agresywnej progresji chłoniaka grudkowego w analizowanym przypadku, a zatrzymanie terapii interwencją oznaczało, że pacjent odzyskał zdolność do częściowego obniżenia poziomu limfocytów.</p> <p>To pierwszy odnotowany przypadek białaczkowej fazy chłoniaka grudkowego u pacjenta z łuszczycą leczonego etanerceptem.</p>
<p>De Simone 2010 (IV D) [47]</p>	<p>51-letnia kobieta rasy białej z łuszczycą towarzyszącą od 40 r. ż. Badanie fizykalne wykazało liczne wysypki rumieniowe i blaszki łuszczycowe na kończynach górnych, dolnych, twarzy i tułowie (PASI wynosiło 25.2 pkt, zmiany z intensywnym świądem – 80-100 mm na wizualnej skali analogowej). 4 m-ce wcześniej rozpoczęta terapia kortykosteroidami i metotreksatem (15 mg/tyd.) dawały słabą odpowiedź leczenia choroby skóry. Pacjentka była również poddana kilkukrotnej fotochemioterapii, leczeniu acytretyną i cyklosporyną, które z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych i brak skuteczności zostały przerwane. Również 3-miesięczna terapia efalizumabem była nieefektywna. Pacjentka miała liczne towarzyszące problemy zdrowotne, które przy ujawnieniu się były efektywnie kontrolowane, włączając nadwagę (BMI = 33.1 kg/m²), cukrzycę (insulina), złożoną hiperlipidemię (statyny), nadciśnienie tętnicze (antagoniści receptora angiotensyny II) oraz wole wieloguzkowe (hormonalna terapia zastępcza tarczycy). Na 4 lata przed ujawnieniem się łuszczycy zdiagnozowano u pacjentki kardiomiopatię zastoinową z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, której silne powiązanie ujawniono w wywiadzie (śmierć 2 braci). W związku z powyższym pacjentka otrzymywała leczenie naparstnicą, furosemidem i metoprololem.</p> <p>Badanie rentgenowskie klatki piersiowej wykazało nieznacznie powiększony cień serca natomiast wynik EKG ukazał bradykardię zatokową z nieprawidłową repolaryzacją. Echokardiografia wykazała umiarkowane rozszerzenie lewej komory serca z nieznacznie rozszerzonym lewym przedsionkiem z zachowaną całkowitą funkcją skurczową oraz lekką do umiarkowanej niedomykalnością zastawki mitralnej i trójdzielnej. Pomimo tych zmian nie wykryto u pacjentki niewydolności serca. W celu większej kontroli łuszczycy zaprzestano stosowanie metotreksatu i rozpoczęto terapię etanerceptem (50 mg/tyd.) za zgodą kardiologa. Pacjentka monitorowana była co 3 msc. w badaniu klinicznym, EKG i echokardiograficznym oraz codziennym pomiarem masy ciała. Po 3 i 6 miesiącach zaobserwowano nagłą poprawę stanu łuszczycowego (PASI = 10.2 i 2.3 pkt odpowiednio) oraz ulgę w świądzie (30 i 10 mm odpowiednio na wizualnej skali analogowej). Około 4 m-cy później leczenie etanerceptem zostało zaprzestane do momentu wzrostu PASI do 15 pkt. Następnie w kursie 6-miesięcznym wznowiono terapię etanerceptem (50 mg/tyd.) z zadowalającą odpowiedzią i tolerancją.</p>	<p>Podczas i po leczeniu etanerceptem, stan serca (kliniczny i czynnościowy) pozostał stabilny, nie wpływając na pogorszenie frakcji wyrzutowej serca. W końcowej fazie terapii etanerceptem odnotowano nieznaczny spadek masy serca (z 311 do 290 g) bez znaczących zmian masy ciała pacjenta.</p> <p>Terapia z użyciem etanerceptu była bezpieczna i skuteczna w leczeniu poważnej łuszczycy u pacjentki z licznymi towarzyszącymi problemami zdrowotnymi. Odnotowano szybką poprawę stanu łuszczycowego pacjentki bez wpływu na jej towarzyszące schorzenia, a w szczególności na status i czynność serca oraz kardiomiopatię zastoinową, która była kontrolowana w czasie stosowania omawianej interwencji.</p>

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p>Musumeci 2010 (IV D) [48]</p>	<p>24-letni mężczyzna rasy białej z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą zwykłą (typowe zmiany łuszczycowe na skórze głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, PASI = 12, z minimalną niespecyficzną dystrofią paznokci) bez objawów świądu skóry lub bólu stawów (trwającej 7 lat), wcześniej nieskutecznie leczony zewnętrzną i ogólną terapią rozpoczął stosowanie etanerceptu (50 mg 2 razy w tyg.). Po 12 tyg odnotowano zmniejszenie się zmian skórnych (PASI = 2) w związku z czym dawka etanerceptu została zredukowana do 25 mg 2 razy w tyg. Lek był dobrze tolerowany i nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Po 8 msc. skuteczność kliniczna nadal była utrzymana, natomiast na rozszerzonej powierzchni nóg zauważono świądową liszajowatą wysypkę rumieniową z wielokątnymi grudkami. Biopsja zmian wykazała hiperkeratozę (nadmierne rogowacenie), hipergranulozę, degenerację warstwy podstawnej komórek oraz nagromadzenie się limfocytów wskazując tym samym na liszaj płaski z udziałem zmian paznokci. Pomimo podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych w związku z zastosowaną terapią etanerceptem była ona nadal kontynuowana na prośbę pacjenta i dobrą skuteczność. Propionian betametazonu (0,1%) (kortykosteroid) stosowany 2 razy dziennie przez 2 tyg. a następnie raz na dzień przez kolejne 2 tyg i nadal stosowane w celu zmniejszenia zmian skórnych.</p>	<p>Leczenie etanerceptem jest bezpieczną terapią umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej. Niesie jednak ze sobą ryzyko skórnych i śluzowych działań niepożądanych tj. liszaj płaski – chorobę zapalną śluzówkowo-skórną, której pochodzenie nie jest znane, charakteryzująca się spontanicznymi remisjami i zaostrzeniami. Zwykle czas pojawienia się liszaju waha się od 2 tyg. do 8 m-cy. Prawdopodobieństwo związku pomiędzy terapią etanerceptem a wystąpieniem omawianego działania niepożądanego określono jako „możliwe”. Mechanizm wywołania liszaju płaskiego przez lek jest niejasny. Na podstawie badań wiadomo, że TNF może odgrywać rolę stymulacji zapalenia i immunoregulacji. Opierając się na doświadczeniu potwierdzono, iż etanercept jest skuteczną terapią w łuszczycy zwykłej umiarkowanej do ciężkiej postaci z względnie niskim ryzykiem wystąpienia liszaju płaskiego związanego z lekiem.</p>
<p>Garcia-Rabasco 2010 (IV D) [49]</p>	<p>44-letnia kobieta z łuszczycą plackowatą (od 18 r.ż.) leczona od diagnozy ciągle terapią metotreksatem z wyjątkiem dwóch przerw w okresie ciąży.</p> <p>W lipcu 2004 roku pacjentka zgłosiła się na oddział dermatologii. Podczas badania wykryto przeciwciała HCV. Nie rozważono za konieczne wykonanie biopsji ze względu na brak nieprawidłowości wątroby w obrazie USG. Pacjentka z PASI = 20 rozpoczęła leczenie cyklosporyną A (5 mg/kg/d), które po 3 msc. okazało się nie skuteczne. Rozpoczęto terapię efilizumabem (0.5 mL/tydz.)- pacjentka wykazywała PASI = 19 i BSA = 16, które okazało się skuteczne już po kilku tyg. We wrześniu 2007 u pacjentki ujawniły się rozległe wykwity łuszczycowe oraz intensywny ból stawu w lewej ręce. Podjęto więc decyzję zmiany leczenia na etanercept (100 mg/tyd.) w początkowej fazie, z redukcją dawki do 50 mg/tydz. w 3. msc. (PASI = 9 i BSA = 13) stopniowo zmniejszyły się aż do zniknięcia zmian.</p> <p>W styczniu 2009 rutynowy mammograf wykrył mikrozwapnienia w górnej zewnętrznej części prawej piersi, natomiast badanie histopatologiczne potwierdziło diagnozę naciekającego przewodowego raka piersi. W leczeniu raka zastosowano kwadrantektomię z usunięciem pachwinowych węzłów chłonnych, po czym naświetlenie i wspomagającą chemioterapię.</p> <p>Leczenie interwencją zostało przerwane w lutym 2009 roku po zdiagnozowaniu nowotworu. Obecnie pacjentka ma stan stabilny (PASI 5) i otrzymuje jedynie leczenie zewnętrzne. Planuje się rozpoczęcie leczenia acytrezyną.</p>	<p>Ryzyko rozwoju nowotworu u pacjentów stosujących terapię biologiczną jest nadal nieznanne, choć wydaje się, że czynniki anty-TNF mogą nieznacznie podwyższać to ryzyko w przypadku niektórych typów guza (nowotwory hematologiczne, kilka typów nowotworów skóry). Korzystna odpowiedź po terapii anty-TNF była obserwowana w przypadku nowotworów innych klas, ale mechanizm powiązania takich zmian z inhibitorami TNF jest jeszcze słabo poznana.</p> <p>Wszystkie działania niepożądane występujące u chorych stosujących terapię biologiczną powinny być dokładnie monitorowane. Podczas trwania leczenia biologicznego należy również zidentyfikować współistniejące choroby lub występujące nowotwory w celu przyszłej możliwości określenia stopnia powiązania choroby nowotworowej z terapią biologiczną. Na podstawie analizy 38 przypadków z chłoniakami, u których stosowano bioterapię autorzy wnioskuje, że ryzyko rozwoju chłoniaków jest większe u chorych stosujących przeciwciała monoklonalne ADA i INF w porównaniu z ETA.</p>

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p>Herrera 2010 (IV D) [50]</p>	<p>59-letni mężczyzna z zidentyfikowanymi w wywiadzie nadwagą i nadciśnieniem od 25 r.ż. choruje na łuszczycę. Przejściowa poprawa stanu łuszczycowego została osiągnięta przy użyciu kortykosteroidów i analogów witaminy D, metotreksatu oraz fototerapii wąskim pasmem ultrafioletu B. W listopadzie 2006 u pacjenta odnotowano zaostrzenie choroby w postaci wysypki rumieniowej, zmian łuszczycowych zlokalizowanych głównie na tułowiu, ale również na kończynach (PASI = 36). Po ukończeniu odpowiednich badań rozpoczęto leczenie etanerceptem (50 mg dożylnie 2 razy w tyg. przez 12 tyg., po czym 25 mg 2 razy w tyg. przez dodatkowe 12 tyg.), które do 24 tyg. obniżyło PASI do 1 z prawie całkowitym wybieleniem zmian i zostało zaprzestane. Przez kolejne 30 tyg pacjent był nieleczony i jego stan wyleczenia się utrzymywał, gdy w 30 tyg odnotowano nawrót choroby. Pacjent rozpoczął drugi cykl leczenia etanerceptem (25 mg 2 razy w tyg.) przez 24 tyg., który ukończył się tymi samymi wynikami. Pacjent wciąż otrzymuje terapię przerywaną etanerceptem z dobrą odpowiedzią na leczenie (redukcja PASI do 1 w każdym cyklu leczenia).</p>	<p>Etanercept podawany w terapii ciągłej i przerywanej przez okres 54 tyg. wykazuje statystycznie i kliniczną poprawę stanu zdrowia u pacjentów z łuszczycą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego). Oba schematy leczenia są dobrze tolerowane i nie różnią się znacząco pod względem częstości wystąpienia działań niepożądanych. Lekarz może zalecić leczenie ciągłe lub przerywane etanerceptem w zależności od potrzeb pacjenta, gdyż profil bezpieczeństwa jest podobny w obu schematach terapii trwającej ponad 54 tyg.</p>

10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 pierwotnych badań klinicznych (podtyp II A) z randomizacją (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012), w których bezpośrednio porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo etanerceptu (ETA 2x25; ETA 2x50; ETA 50) z placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej). Należy podkreślić, iż w większości

włączonych prób klinicznych pacjenci z obu grup otrzymywali dodatkowo leczenie standardowe (miejscowe). W omawianych próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie. Analizowany okres obserwacji: 12 i 24 tygodni.

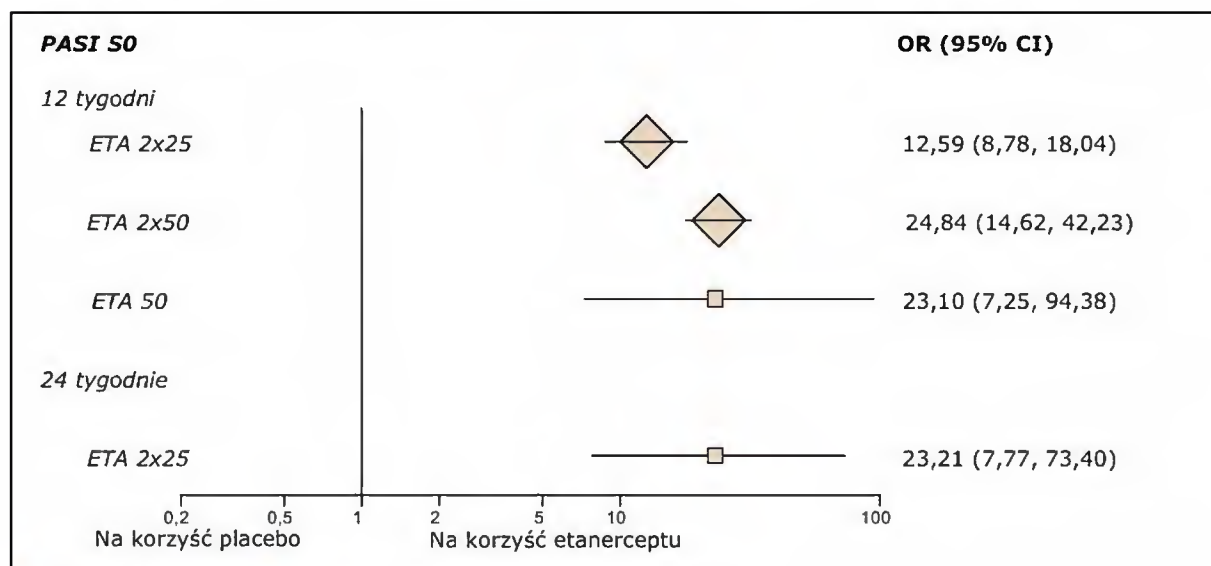
Łączna liczba pacjentów uczestnicząca we włączonych eksperymentach wynosiła odpowiednio 1522 pacjentów w grupie etanerceptu vs 969 pacjentów w grupie placebo.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50 (Psoriasis Area and Severity Index)

W wyniku przeprowadzonej agregacji danych wykazano, że szansa wystąpienia 50% odpowiedzi w skali PASI jest znamiennej większa o odpowiednio 12,59; 24,84 oraz 23,10 razy w grupie przyjmującej etanercept w dawkach 2 x 25 mg/tydz., 2 x 50 mg/tydz. oraz 1 x 50 mg/tydz. przez 12 tyg. w porównaniu do tej szansy w grupie placebo.

Podobnie po upływie 24 tygodni obserwujemy statystycznie istotną poprawę w skali PASI na korzyść etanerceptu podawanego w dawce 2x25 mg/tydz. Uzyskane wyniki potwierdzają kliniczną skuteczność (wąski zakres przedziału ufności) etanerceptu w ocenie powyższego punktu końcowego.

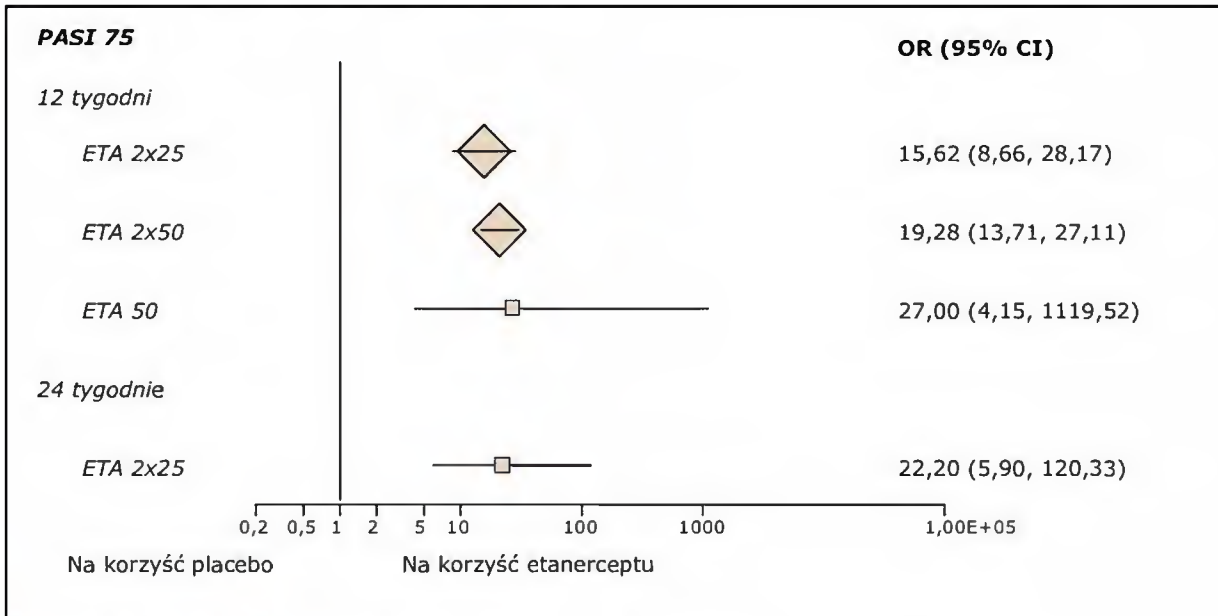


■ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index)

Na podstawie przeprowadzonej statystycznej agregacji danych można stwierdzić, iż etanercept skuteczniej niż placebo poprawia stan skóry pacjentów określony kryteriami PASI 75. Dla

wszystkich analizowanych dawk etanerceptu oraz dla istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dwóch zastosowanych okresów obserwacji w ocenie analizowanego punktu końcowego. (12 i 24 tygodni) wykazano statystycznie oraz klinicznie



◆ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index)

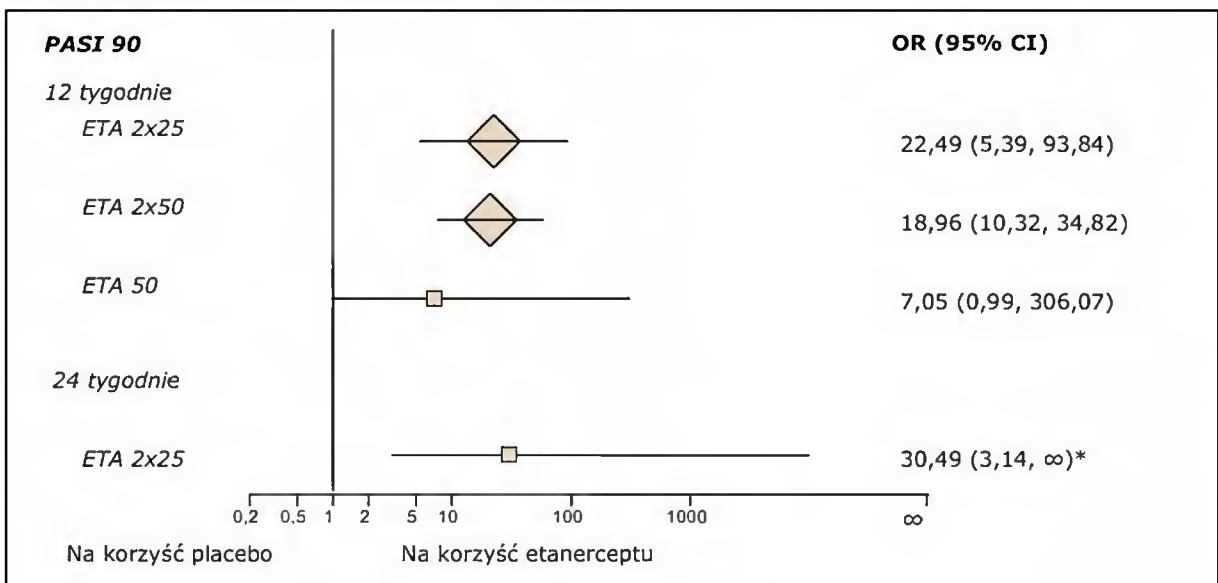
Przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż po 12 tygodni leczenia szansa wystąpienia 90% poprawy stanu skóry w skali PASI jest 22,49 oraz 18,96 razy większa w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 25 mg/tydz. oraz 2 x 50 mg/tydz. w porównaniu do tej szansy w grupie placebo. Powyższe wyniki wskazują na wyniki statystycznie oraz klinicznie istotne na korzyść ocenianej interwencji.

Dla 12-tygodniowego okresu obserwacji, jedynie w przypadku dawki etanerceptu wynoszącej 50 mg/tydz.

otrzymano wynik na pograniczu istotności statystycznej.

Wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji wykazały również różnice statystycznie istotne na korzyść etanerceptu podawanego w dawce 2 x 25 mg/tydz.

Podsumowując, etanercept dla obu analizowanych okresów obserwacji jest lekiem o wysokiej skuteczności w ocenie odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali PASI 90.



◆ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

*Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

Procentowa poprawa w skali: PASI, PGA, PtGA, BSA

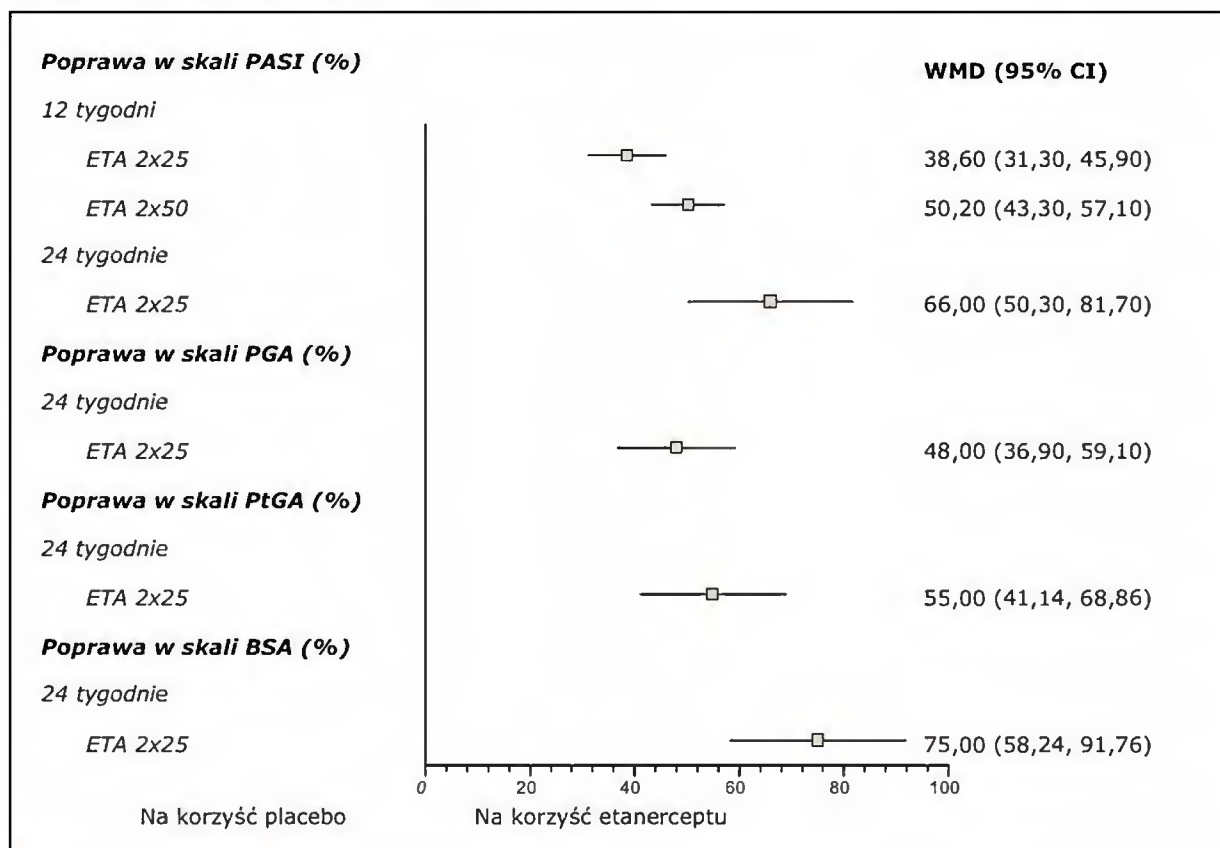
Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że etanercept bez względu na dawkę, jak również czas obserwacji zmiennie redukuje liczbę punktów w skali PASI w porównaniu do placebo. Obliczone różnice procentowej poprawy w skali PASI względem wartości wyjściowych między etanerceptem w dawce 2 x 25 mg/tydz. a placebo po 12 i 24 tyg. leczenia wynoszą odpowiednio 38,6 p.p. (95% CI: 31,3; 45,9) oraz 66 p.p. (95% CI: 50,30; 81,7).

Znamienne statystycznie różnice wykazano również dla porównania etanerceptu w dawce 2 x 50 mg/tydz. z placebo po 12 tyg. leczenia. Obliczona różnica średniej procentowej poprawy w skali PASI względem wartości wyjściowych wynosi 50,2 p.p. (95% CI: 43,3; 57,1).

Wykorzystując dane zamieszczone w obserwacji *Gottlieb 2003* dokonano obliczeń statystycznych,

które wykazały iż etanercept w dawce 2 x 25 mg jest lekiem skuteczniejszym od komparatora pod względem procentowej poprawy określonej względem wartości wyjściowych w skali oceniającej poziom nasilenia choroby określony zarówno przez lekarza (*Physician's Global Assessment*), jak również pacjenta (*Patient's Global Assessment*).

Analizując procentową poprawę w skali BSA względem wartości wyjściowych, wykazano znamienne wyższą skuteczność etanerceptu podawanego w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu w porównaniu do placebo. Różnica średnich zmian po 24 tygodniach leczenia wynosi: 75 p.p. (95% CI: 58,24; 91,76). W próbie klinicznej *Bagel 2012* obserwowano stały wzrost wskaźnika BSA w grupie otrzymującej ETA 2x50 po 12 tyg. leczenia.



● Wynik metaanalizy; ● Wynik na podstawie pojedynczego badania

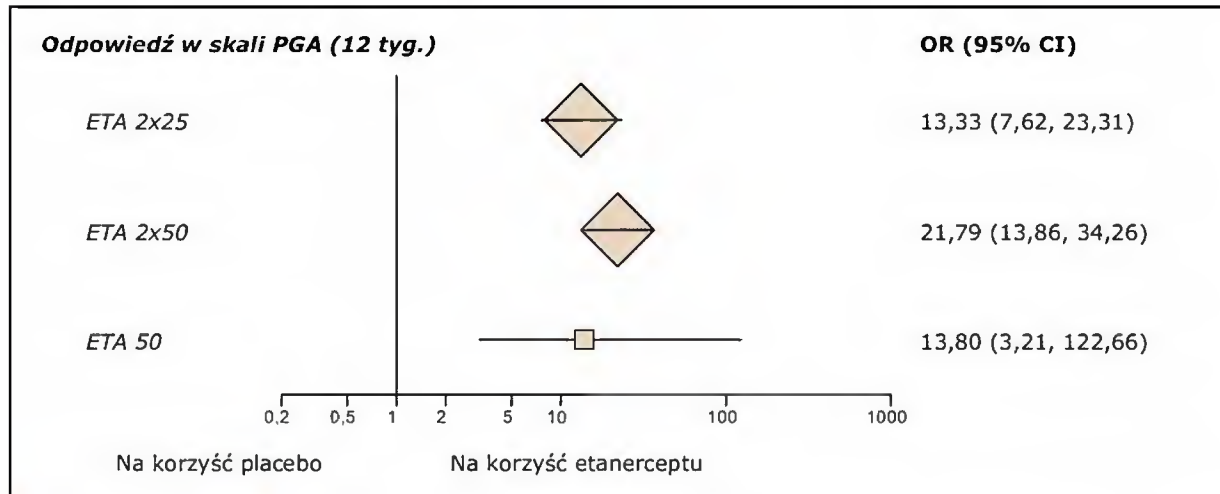
Odpowiedź w skali PGA (*Physician's Global Assessment* - globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza)

Stosowanie ocenianej interwencji w dawce 2 x 25 mg/tydz.; 2 x 50 mg/tydz. oraz 50 mg/tydz. okazało się skuteczniejsze w statycznej ocenie

nasilenia choroby przez lekarza (uzyskanie wyniku *clear* lub *almost clear*) w porównaniu do placebo.

Uzyskane po 12 tyg. wyniki włączonych badań

pozwalają stwierdzić, że biorąc pod uwagę globalną ocenę nasilenia choroby przez lekarza, etanercept jest lekiem skuteczniejszym niż placebo.



◆ Wynik metaanalizy; □ Wynik na podstawie pojedynczego badania

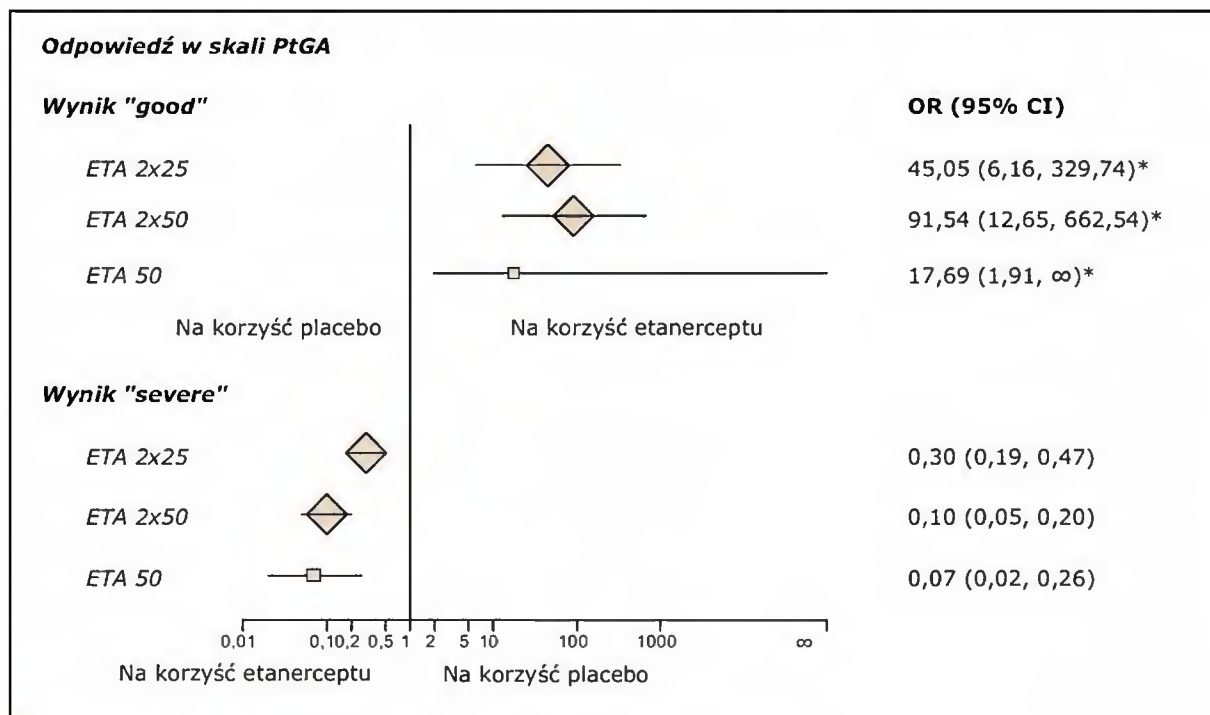
Odpowiedź w skali PtGA (Patient's Global Assessment - globalna ocena nasilenia choroby przez pacjenta)

Jedynie w 3 próbach klinicznych (Leonardi 2003, Papp 2005 oraz van de Kerkhof 2008) analizowano odpowiedź na leczenie w skali PtGA, definiowana jako odsetki pacjentów, którzy po 12 tyg. leczenia uzyskali wynik *good* bądź *severe* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta (Patient's Global Assessment).

różnice istotne statystycznie na korzyść etanerceptu dla wszystkich analizowanych dawek (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50).

Biorąc pod uwagę niską górną granicę przedziału ufności uzyskanych parametrów NNT można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała



◆ Wynik metaanalizy □ Wynik na podstawie pojedynczego badania

*Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

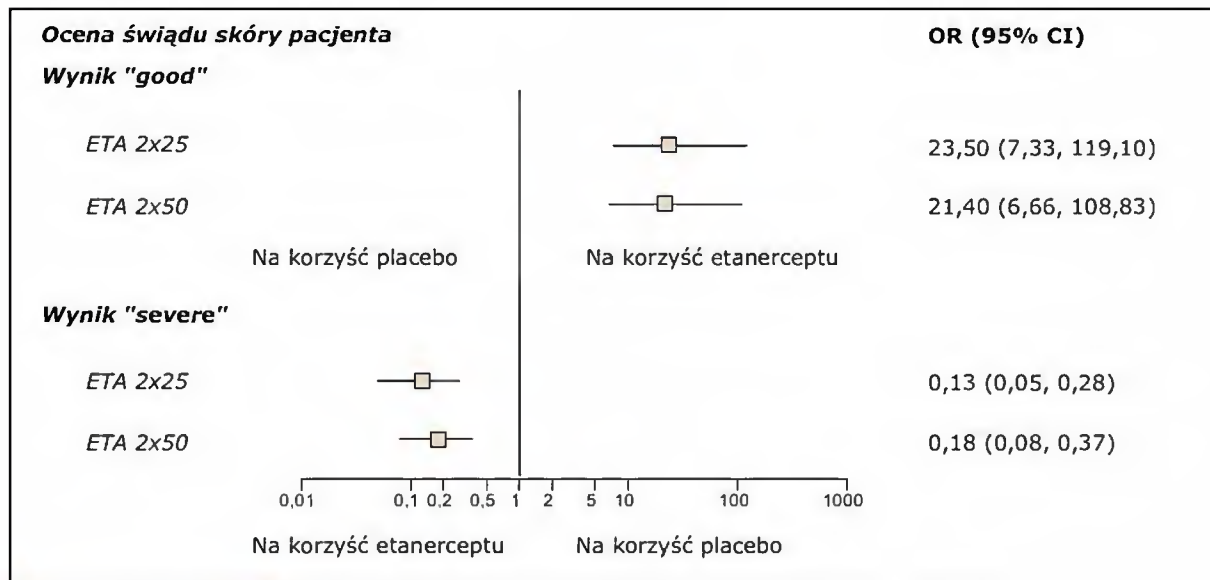
Ocena świądu skóry przez pacjenta

Na podstawie badania Papp 2005 przeprowadzono analizę statystyczną dotyczącą oceny nasilenia świądu skóry przez pacjenta (uzyskanie wyniku *good* oraz *severe*) po 12 tyg. leczenia.

Obliczone ilorazy szans bez względu na zastosowaną dawkę (ETA 2x25, ETA 2x50) zarówno dla wyniku *good*

oraz wyniku *severe* wykazują statystycznie znaczne różnice na korzyść etanerceptu.

Należy podkreślić również fakt, iż otrzymane wyniki są również istotne z klinicznego punktu widzenia.



■ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

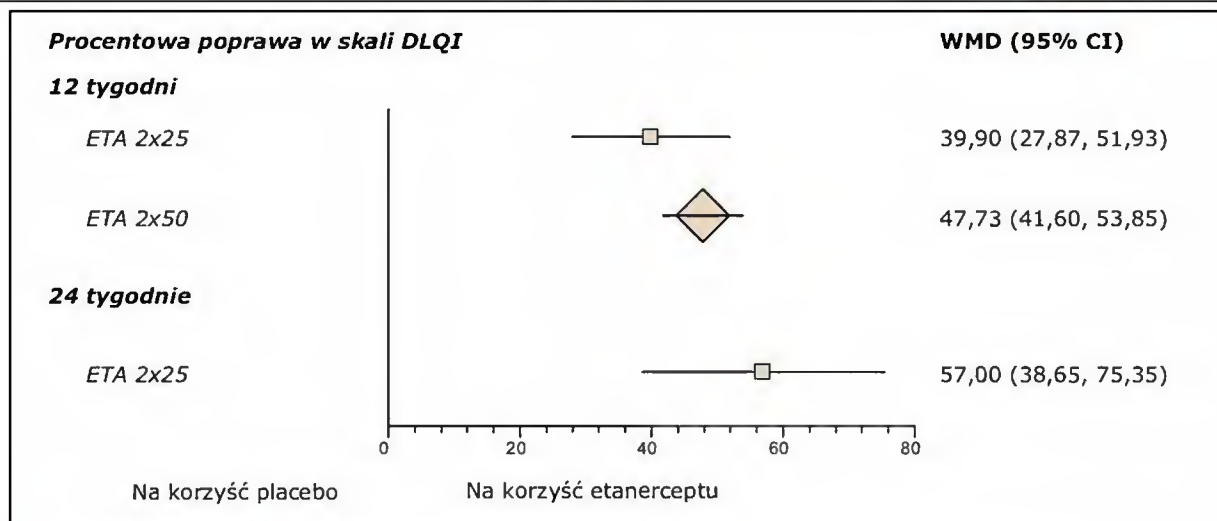
Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż etanercept bez względu na dawkę (ETA 2x25 oraz ETA 2x50), jak również analizowany okres obserwacji jest lekiem skuteczniejszym w poprawie jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI w porównaniu do komparatora.

Obliczona w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica procentowej poprawy w skali DLQI dla porównania etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tyg. z placebo wynosi: 47,73 p.p. (95% CI: 41,60; 53,85). Natomiast w przypadku porównania ETA 2x25 vs PL różnica procentowej poprawy w skali DLQI względem wartości wyjściowych wynosi 39,9 p.p.

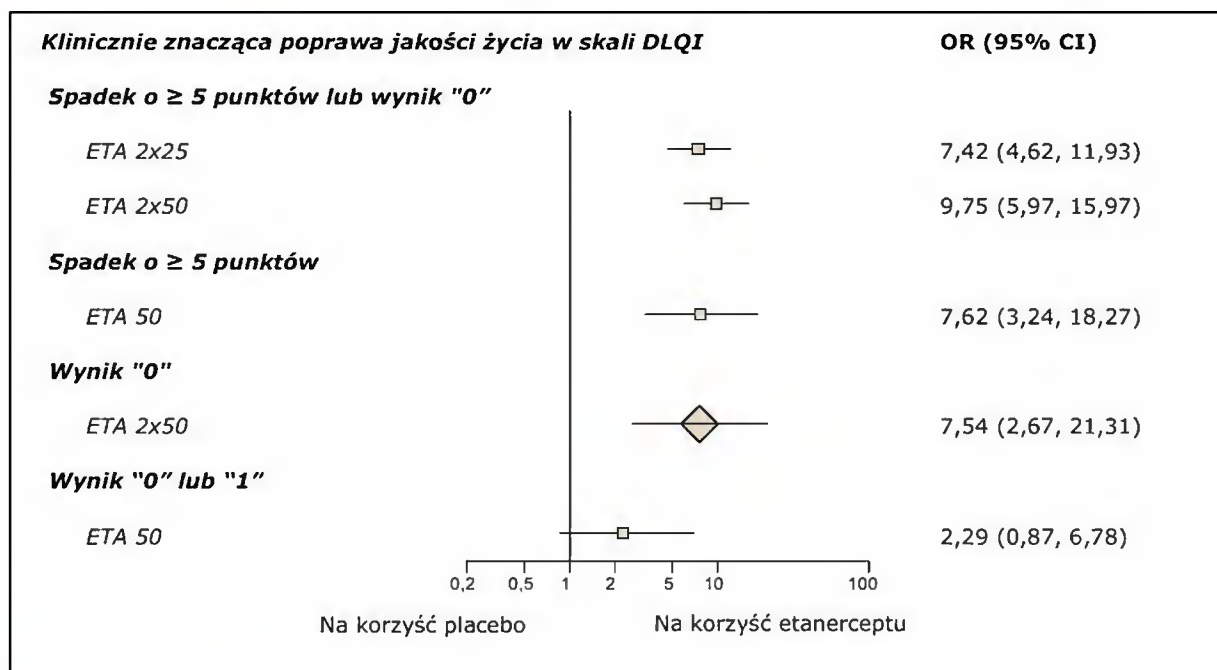
(95% CI: 27,87; 51,93). Otrzymane wyniki wykazują znacząco statystycznie na korzyść etanerceptu.

Po 24 tyg. leczenia uzyskana różnica między porównywanymi interwencjami (etanercept w dawce 2 x 25 mg/tydz. vs placebo) jest w dalszym ciągu istotna statystycznie i wynosi 57 p.p. (95% CI: 38,65; 75,35). Wszystkie ww. wyniki wykazują również istotność kliniczną.

Należy wyraźnie podkreślić, iż na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano także różnice istotne statystycznie na korzyść etanerceptu w ocenie klinicznie znaczącej poprawy jakości życia po 12-tygodniowym okresie obserwacji.



■ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania



■ Wynik metaanalizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36 oraz EQ-5D

W opracowaniu Papp 2005 ocenę jakości życia przeprowadzono również z użyciem skali SF-36 (36-Item Short Form Health Survey). Autorzy podali, iż pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących aktywną interwencję (wyniki podano łącznie dla dwóch dawek etanerceptu: 2x 25 mg oraz 2 x 50 mg) a grupą pacjentów z placebo odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w przypadku średniej liczby punktów uzyskanych w podskalach PCS (Physical Component Score) oraz MCS (Mental Component Score) w 12 tygodniu leczenia.

Natomiast w próbie klinicznej van de Kerkhof 2008 jakość życia pacjentów oceniono dodatkowo na podstawie 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.

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 (poprawa o 11%) w porównaniu do grupy placebo (pogorszenie o 8%).

Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D, BDI, FACIT

W próbie klinicznej *Tyring 2006* analizowano również stopień nasilenia depresji przy wykorzystaniu skali 17-HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale*) oraz skali BDI (*Beck Depression Inventory*), jak również oceniano poziom zmęczenia przy zastosowaniu skali FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*).

Analizując średnią zmianę liczby punktów w skali 17-HAM-D, BDI oraz w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych wykazano znamienne wyższą skuteczność etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu względem substancji nieaktywnej.

Bezpieczeństwo

Rezygnacja z leczenia: ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności

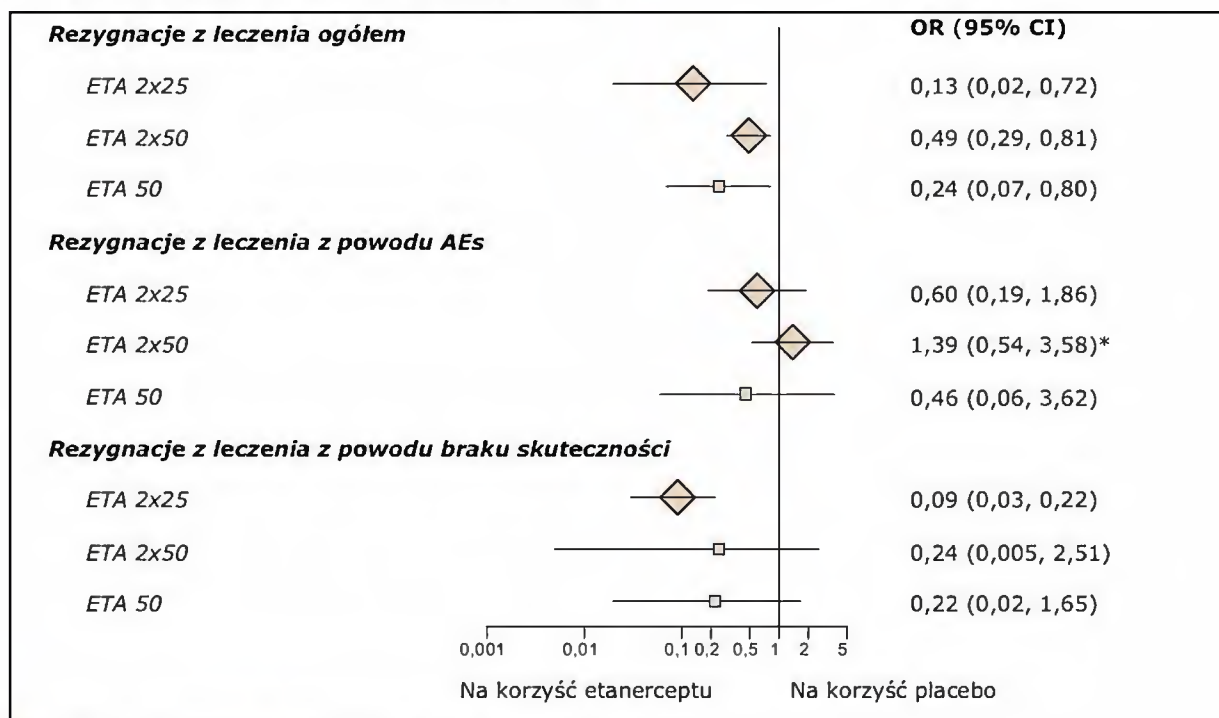
W toku przeprowadzonej analizy dla zastosowanego okresu obserwacji (12-24 tyg.) wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w przypadku rezygnacji z badania ogółem dla wszystkich analizowanych dawek etanerceptu tj.: ETA 2x25 mg/tydz., ETA 2x50 mg/tydz. oraz ETA 50 mg/tydz.

aktywną przyjmowaną w dawce 50 mg 2 razy w tyg. oraz 50 mg raz w tyg. a placebo w szansie wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano również, iż szansa wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności jest znamienne niższa w grupie leczonej etanerceptem w dawce 2 x 25 mg/tydz w porównaniu do analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicy między substancją

Nie zaobserwowano również różnicy między etanerceptem bez względu na dawkę a komparatorem w szansie wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

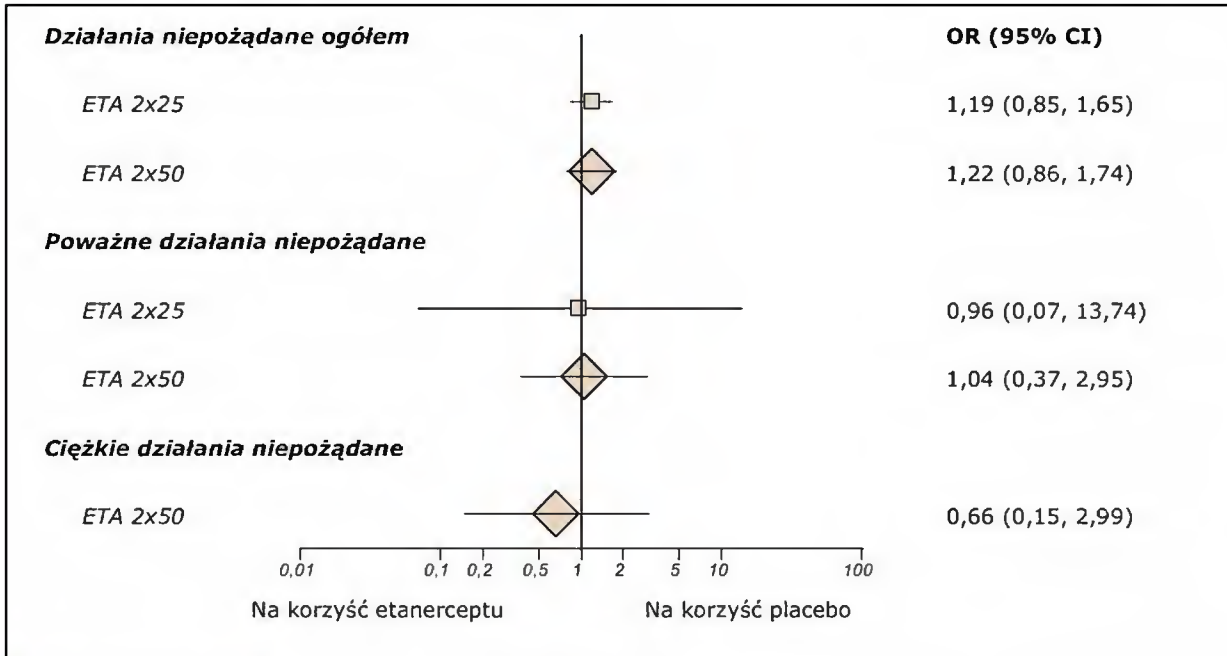
Podsumowując przytoczone dane statystyczne można stwierdzić, iż oceniana interwencja jest lekiem lepiej tolerowalnym w porównaniu do placebo.



■ Wynik meta analizy; □ Wynik na podstawie pojedynczego badania

Działania niepożądane ogółem, poważne działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych (ETA 2x25 oraz ETA 2x50) oraz ciężkich działań nie wykazano różnic znamiennej statystycznie niepożądanych (ETA 2x50).
w ocenie: działań niepożądanych ogółem (ETA 2x25 oraz ETA 2x50), poważnych działań niepożądanych

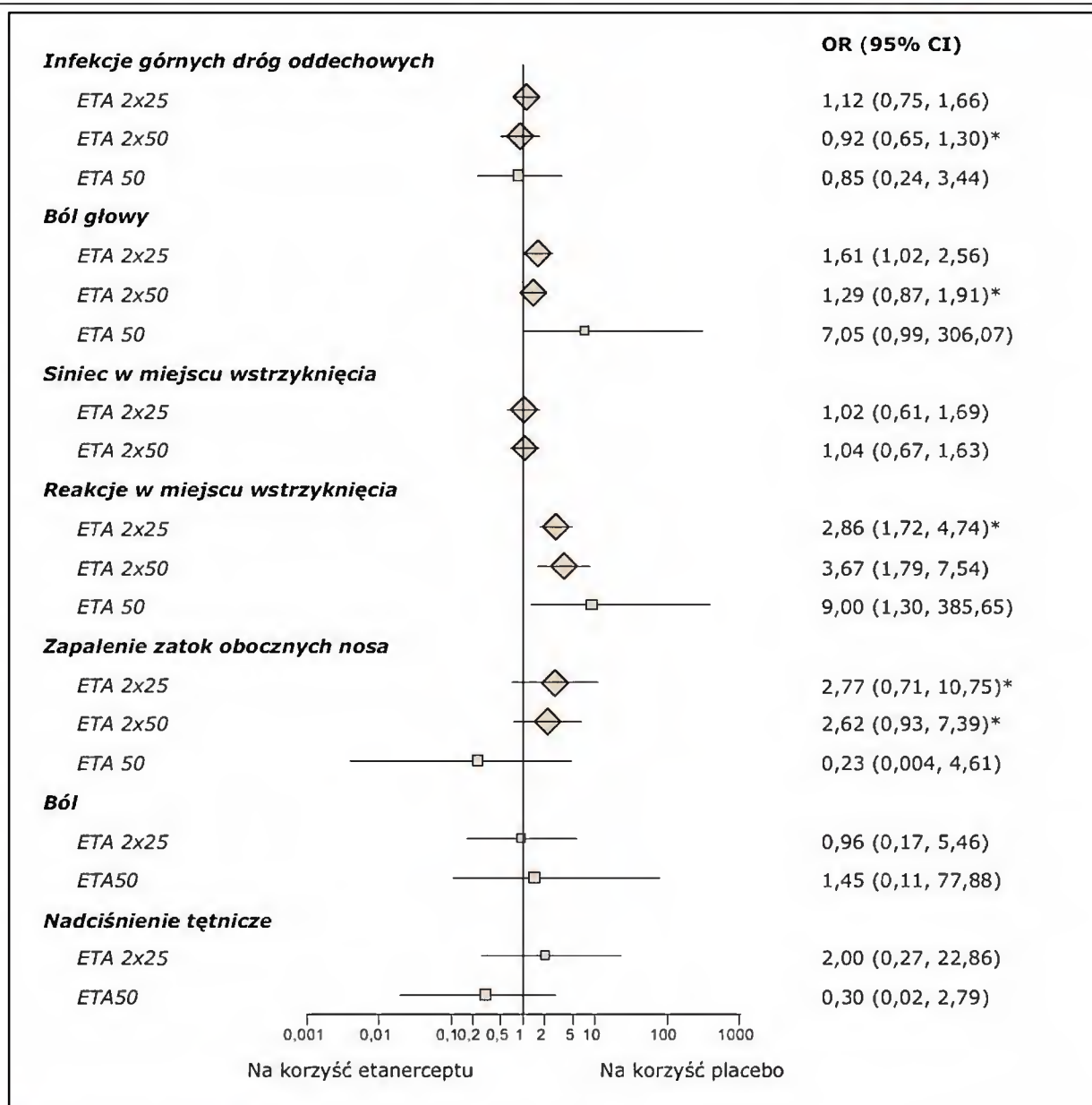


■ Wynik meta analizy; □ Wynik na podstawie pojedynczego badania

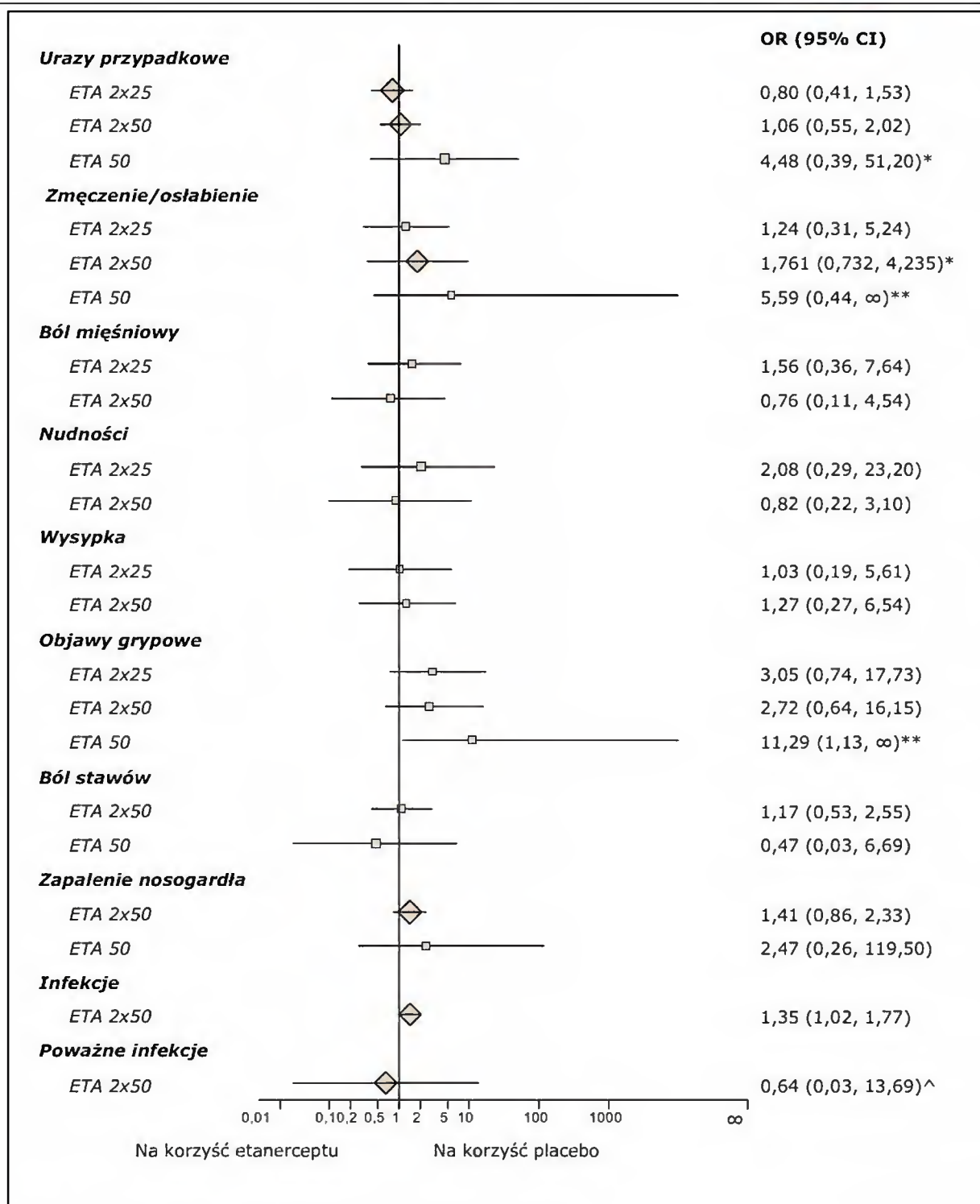
Działania niepożądane

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie różnice między etanerceptem w dawce 2 x 25, 2 x 50 mg/tydz. oraz 50 mg/tydz. a placebo wyłącznie dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia; bólu głowy (ETA 2x25), objawów grypowych (ETA 50) oraz infekcji (ETA 2x50). Wyniki są znamienne statystycznie na korzyść placebo. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazano

istotnych statystycznie różnic, co pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa obu interwencji. Analizując częstość występowania działań niepożądanych w porównywanych grupach interwencyjnych należy mieć na uwadze fakt, iż w grupie kontrolnej nie zastosowano substancji czynnej (placebo).



◆ Wynik meta analizy; □ Wynik na podstawie pojedynczego badania
 *Obliczono metodą Mantela-Haenszela z bez korekty pól zerowych

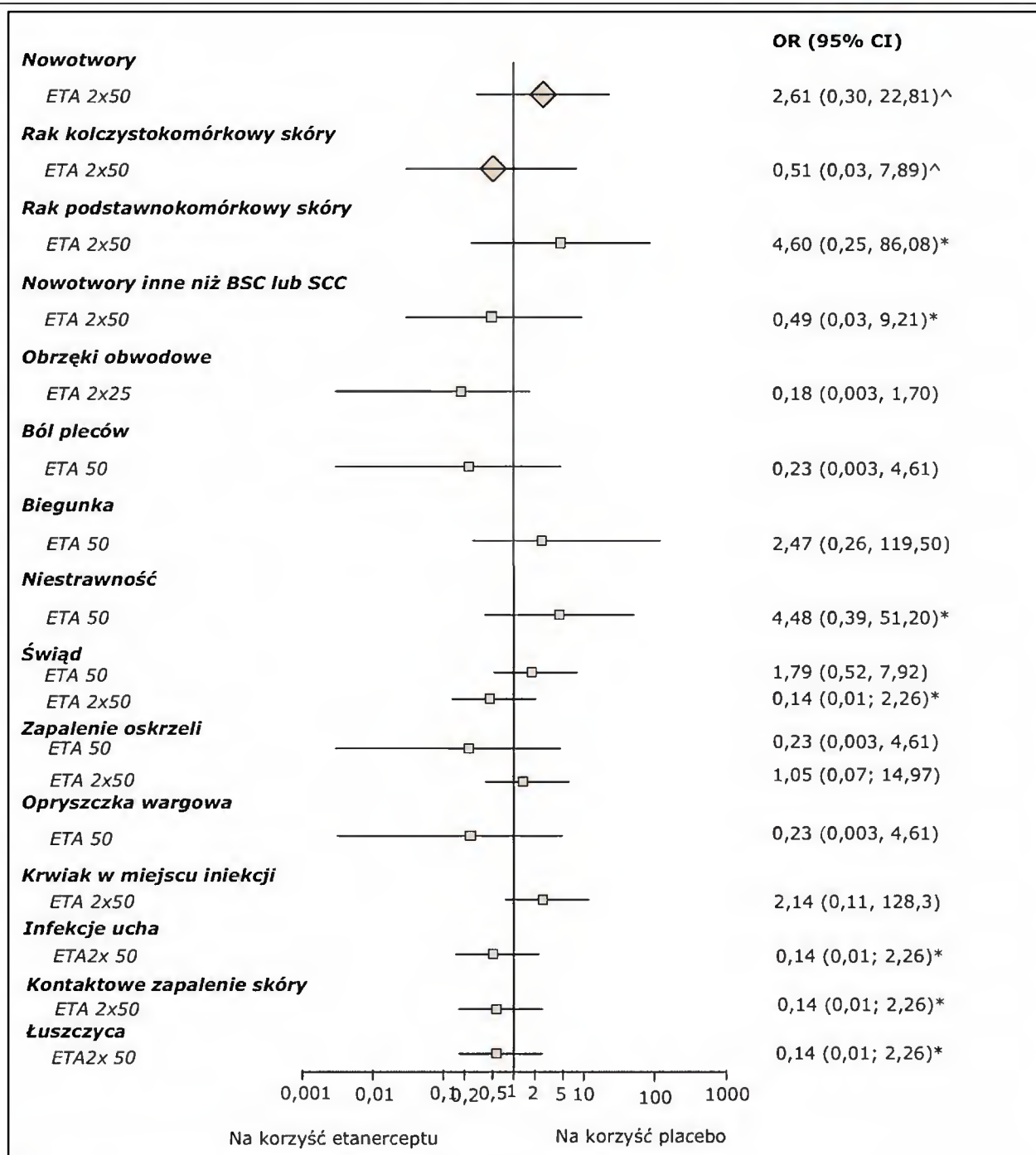


■ Wynik meta analizy; □ Wynik na podstawie pojedynczego badania

*Obliczono metodą Peto

**Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych

^ Obliczono metodą Mantela-Haenszela bez korekty pól zerowych



■ Wynik meta analizy; ■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

^ Obliczono metodą Mantela Heanszla bez korekty pól zerowych

*Obliczono metodą Peto

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

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).

W analizowanej próbie klinicznej pacjentów losowo przydzielono do 3 grup terapeutycznych według następującego schematu:

- ETA 2x50: etanercept podawany w iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy na tydzień;
- UST 45: ustekinumab podawany podskórnie w dawce 45 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach;

- UST 90: ustekinumab podawany podskórnie w dawce 90 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach.

Zaprezentowane w powyższej publikacji wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 12 tyg. Liczba pacjentów uczestnicząca w włączonym eksperymencie wynosiła odpowiednio 347 pacjentów w grupie ETA 2x50, 209 pacjentów w grupie UST 45 oraz 347 pacjentów w grupie UST 90.

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.

Skuteczność kliniczna

W oparciu o wyniki uzyskane dla analizy ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 dla krótkiego okresu leczenia (12 tyg.) można wnioskować, iż zastosowanie leczenia etanerceptem (Enbrel®) jest terapią mniej skuteczną i o zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do ustekinumabu w obu analizowanych dawkach tj. 45 mg oraz 90 mg.

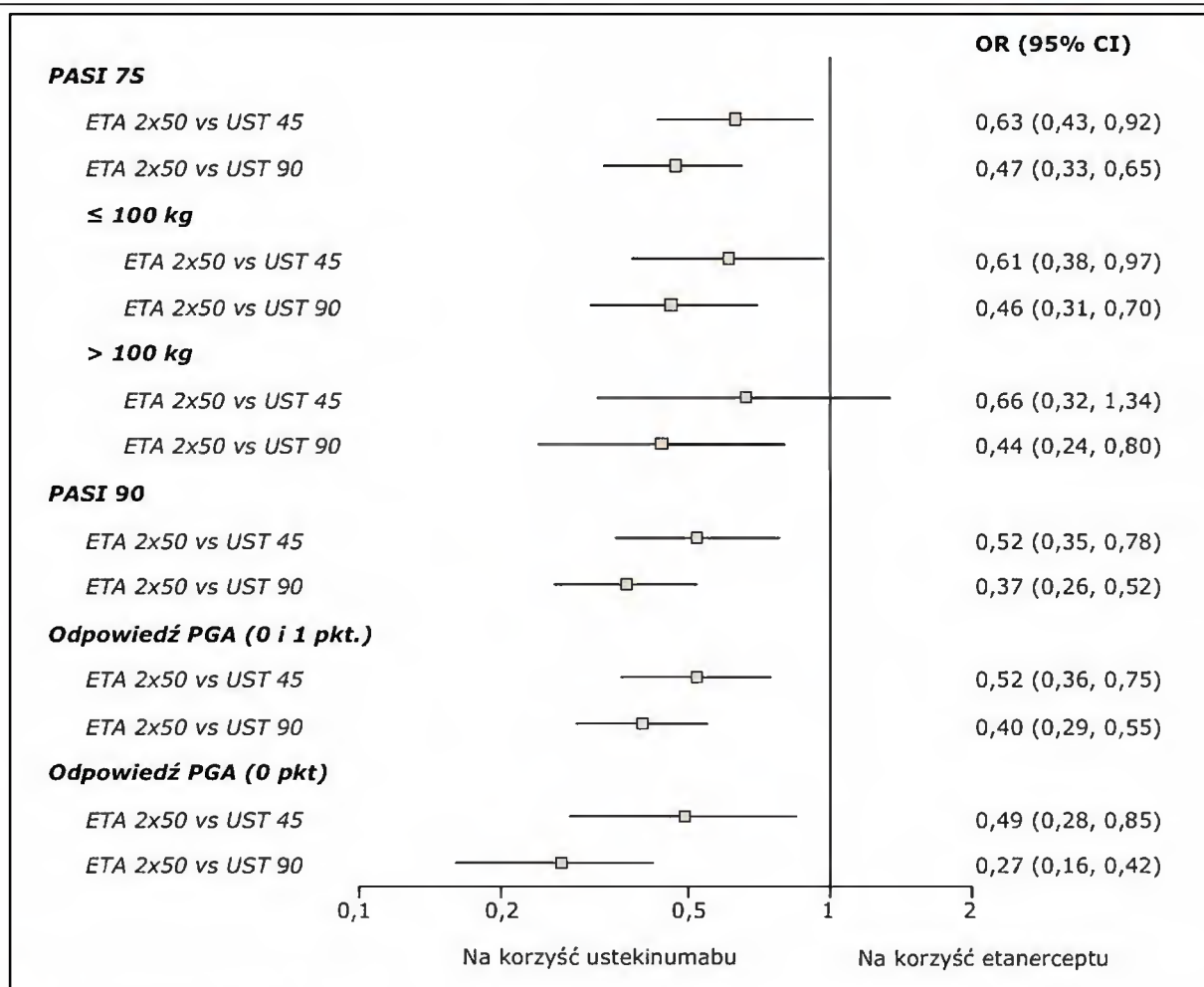
Wnioski te zostały wyciągnięte na podstawie obliczeń statystycznych, które wykazały statystycznie na korzyść UST 45 oraz UST 90 w ocenie takich punktów końcowych jak: PASI 75, PASI 90, odpowiedź na leczenie w skali PGA (wynik „0” oraz „0” i „1”).

Dodatkowo, w przypadku uzyskania co najmniej

75% poprawy stanu skóry mierzonej w skali PASI uzyskano statystycznie na korzyść ustekinumabu zarówno w podgrupie pacjentów ≤ 100 kg (obie analizowane dawki), jak również > 100 kg (jedynie dawka UST 90).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż analizowana próba kliniczna była badaniem, w którym nie zastosowano zaślepienia względem pacjentów. A zatem uzyskane wyniki mogą być obciążone błędem.

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



Wynik na podstawie pojedynczego badania

Bezpieczeństwo

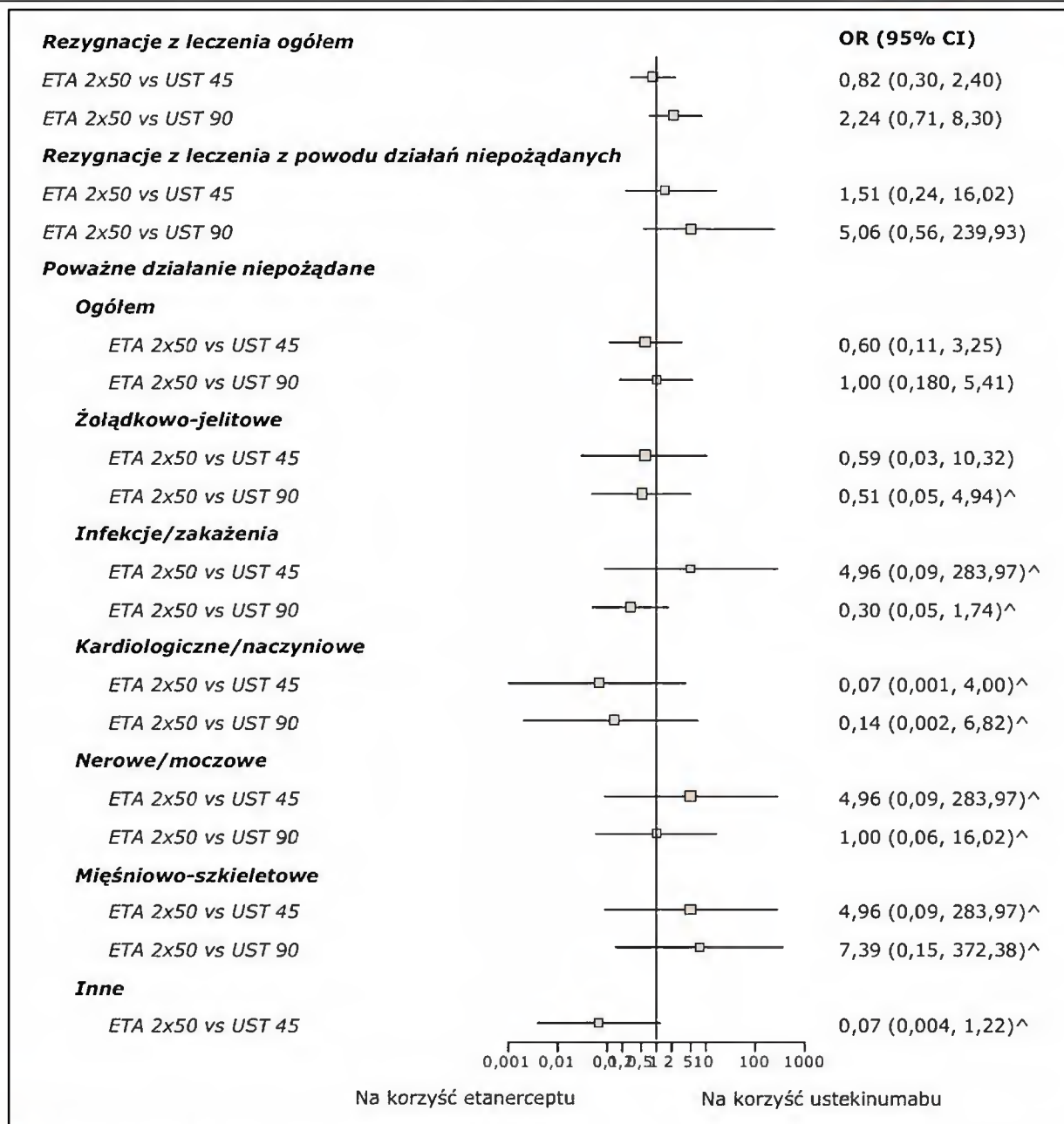
W toku przeprowadzonej analizy dla 12-tyg. okresu obserwacji nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w przypadku takich punktów końcowych jak: rezygnacje z leczenia ogółem, rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych, poważne działania niepożądane (ogółem, jak również analizowane osobno), działania niepożądane 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.

A mianowicie, szansa wystąpienia bólu pleców w grupie etanerceptu stanowi 29% analogicznej szansy w grupie ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

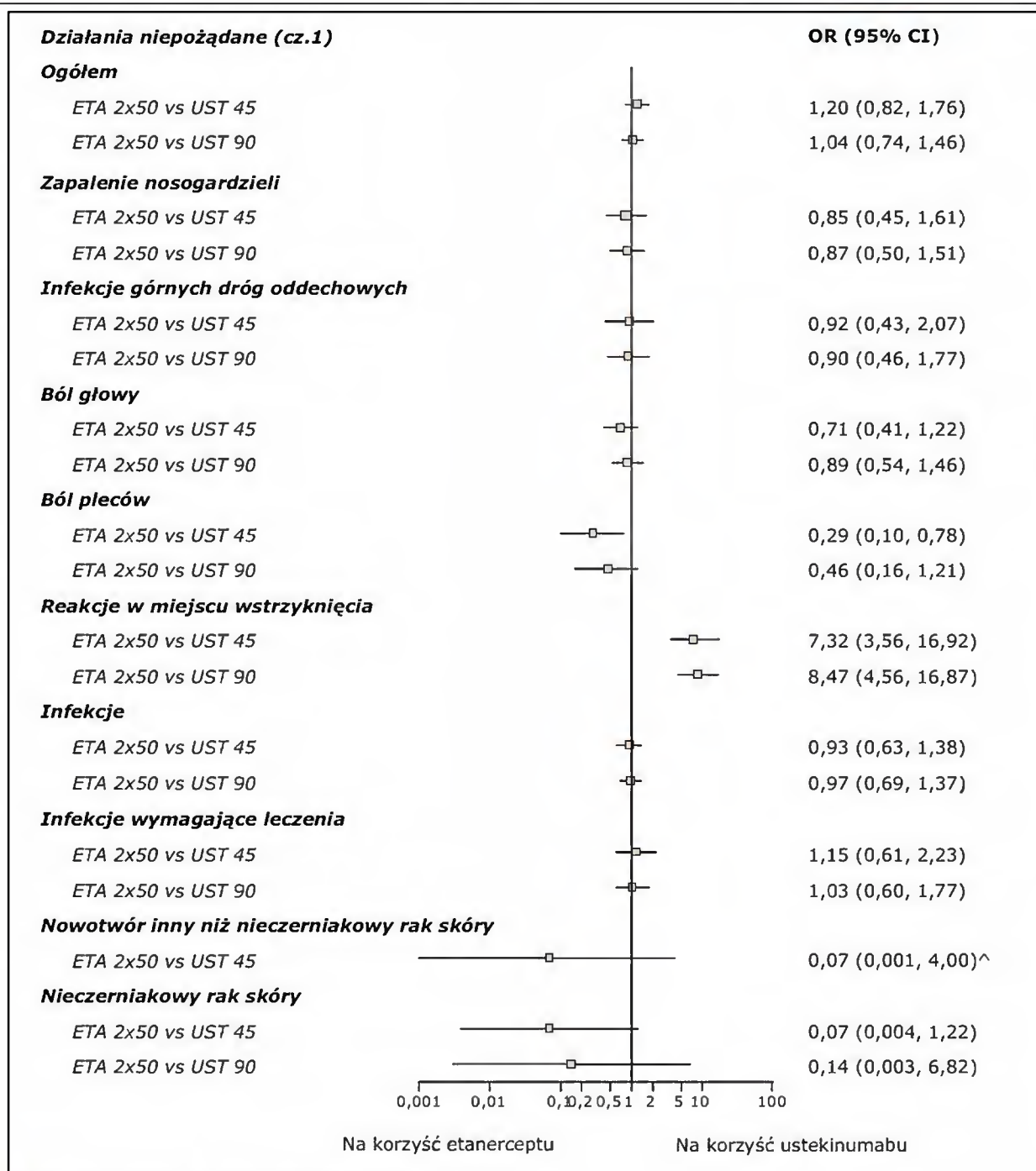
Natomiast wyniki dotyczące wystąpienia u pacjentów reakcji w miejscu wstrzyknięcia wykazują znamienność statystyczną na korzyść ustekinumabu (obie analizowane dawki).

Podsumowując, można stwierdzić, iż etanercept podawany 2 razy w tyg. w dawce 50 mg posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu do ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg lub 90 mg.



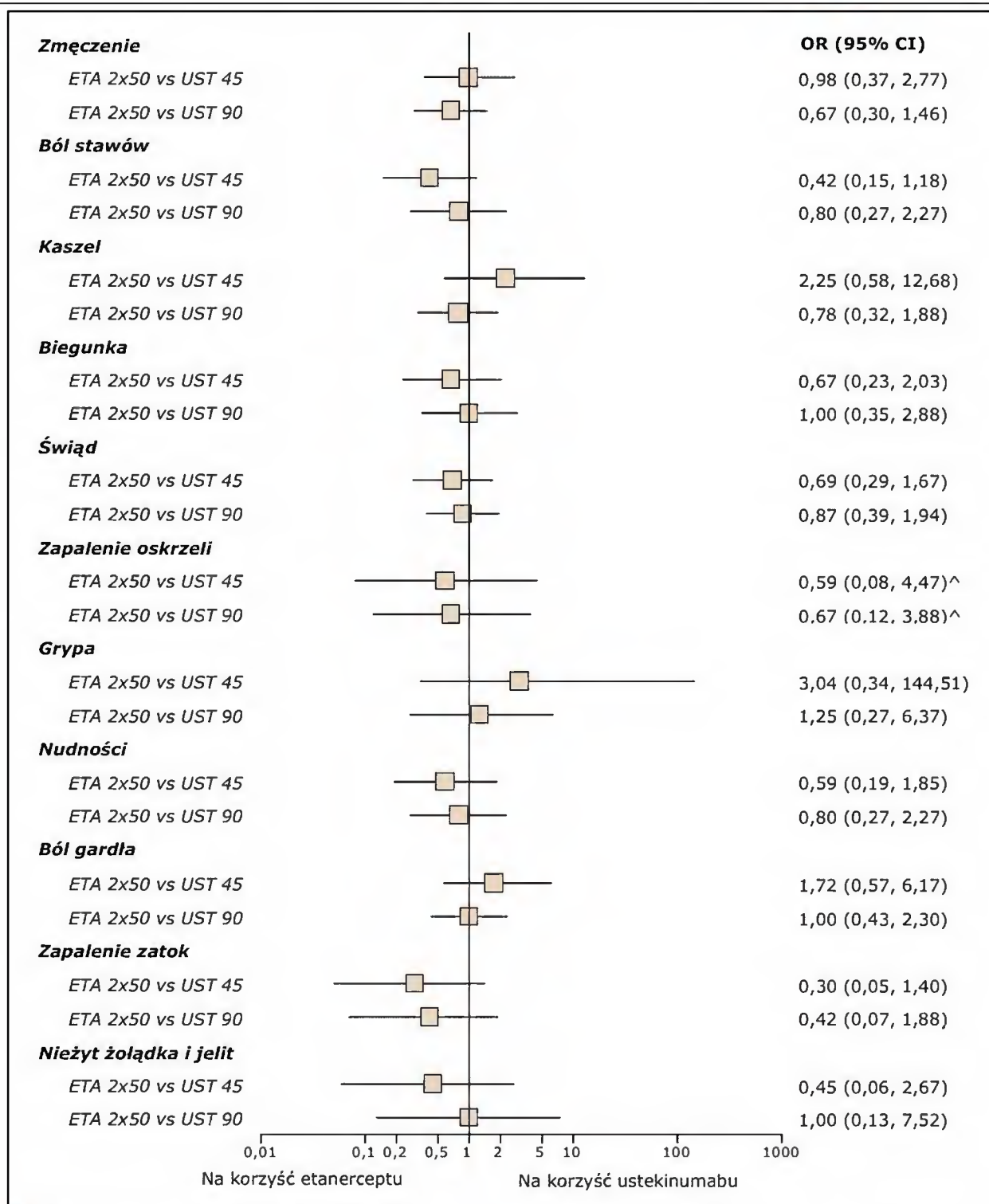
■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

^ Obliczone metodą Peto



■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

^ Obliczone metodą Peto



■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

[^]Obliczone metodą Peto

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z infliksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

Z uwagi na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność etanerceptu z infliksymabem w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera.

W celu przeprowadzenia analizy porównawczej etanerceptu z Infliksymabem w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) zestawiono wyniki analizy efektywności klinicznej etanerceptu z placebo, do której włączono 8 badań z randomizacją (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012) oraz porównawczej analizy

efektywności klinicznej infliksymabu z placebo, do której włączono 4 badania z randomizacją (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010). Łącznie do analizy włączono 1522 osób po stronie etanerceptu oraz 749 – po stronie infliksymabu. Okres obserwacji wynosił 12 do 24 tyg.

Należy podkreślić, iż metoda pośredniego porównania wiąże się z poważnymi ograniczeniami, w związku, z czym interpretacja rezultatów w takim przypadku powinna być przeprowadzona z ostrożnością.

Skuteczność kliniczna

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 dawek: ETA 2x25 oraz ETA 2x50 dla następujących punktów końcowych: PASI 50, PASI 75, procentowej poprawy w skali PASI, procentowej poprawy w skali DLQI, a także w ocenie odpowiedzi na leczenie w skali PGA.

Dodatkowo, dla analizowanego okresu obserwacji (12 tyg.) różnice znamienne statystycznie na korzyść infliksymabu wykazano również w przypadku uzyskania co najmniej 90% poprawy stanu skóry w skali PASI dla dawki etanerceptu 50 mg 2 razy w tyg.

W dłuższym okresie obserwacji (24 tyg.) znamienność statystyczną na korzyść infliksymabu uzyskano jedynie

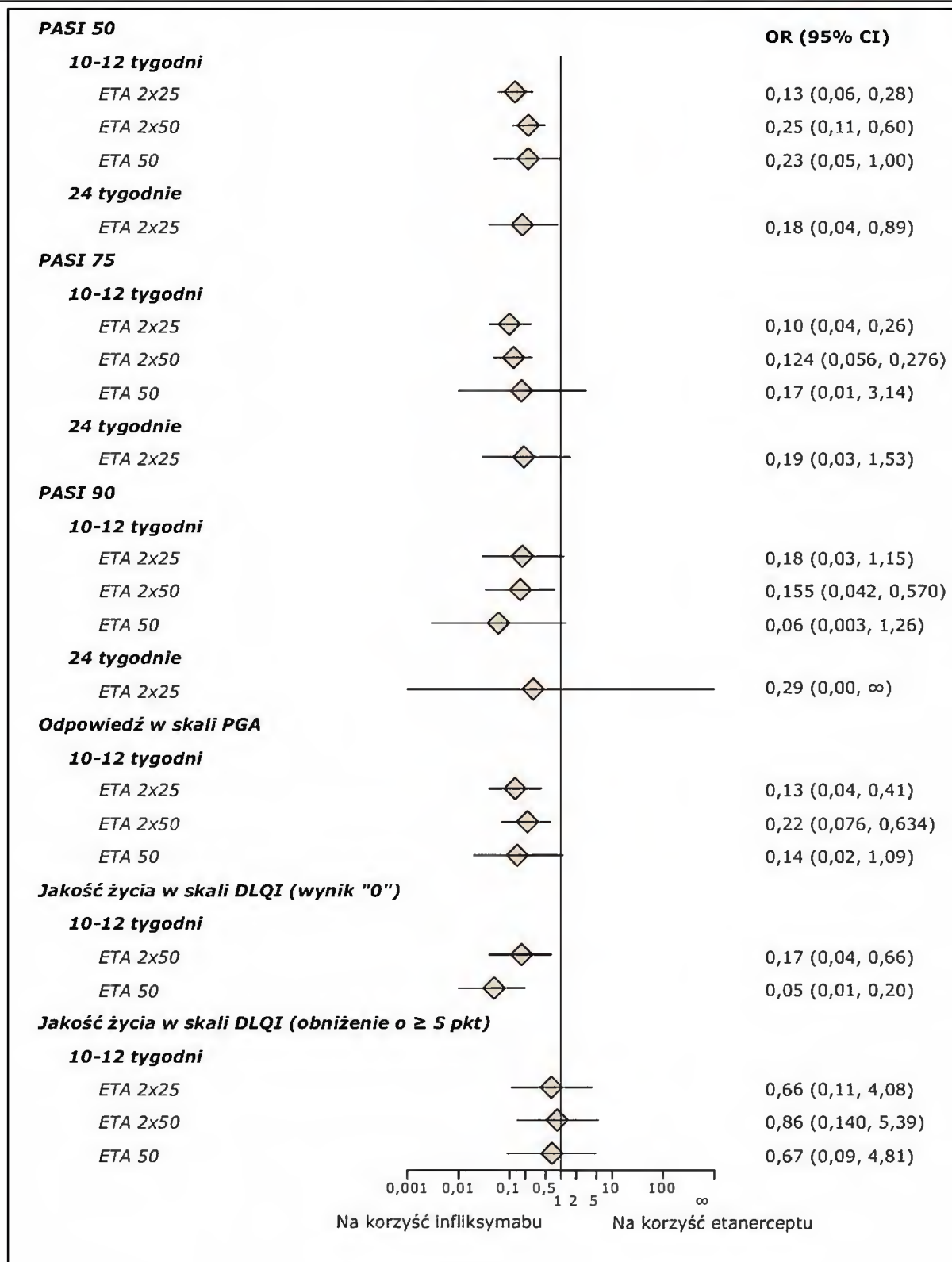
w przypadku wystąpienia $\geq 50\%$ poprawy stanu skóry w skali PASI w porównaniu z etanerceptem w dawce 25 mg

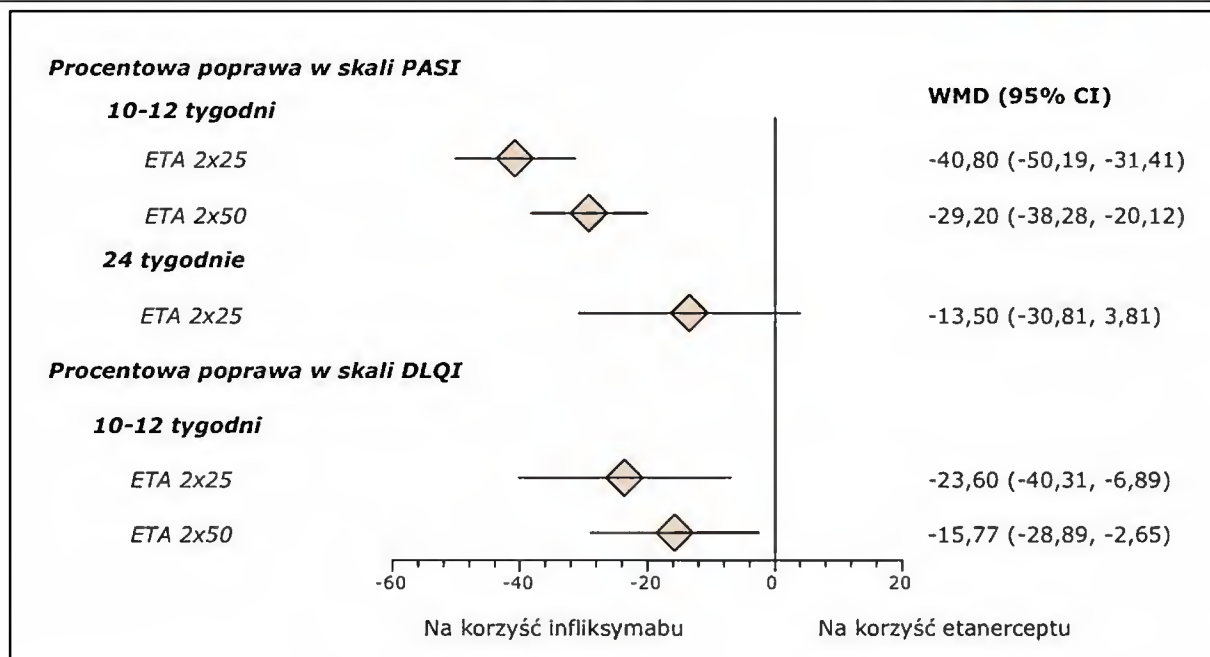
2 razy w tyg. Wynik wykazał istotność statystyczną.

Analiza statystyczna (ETA vs INF) przeprowadzona dla 50 mg dawki etanerceptu podawanego raz w tygodniu wykazała 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.

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

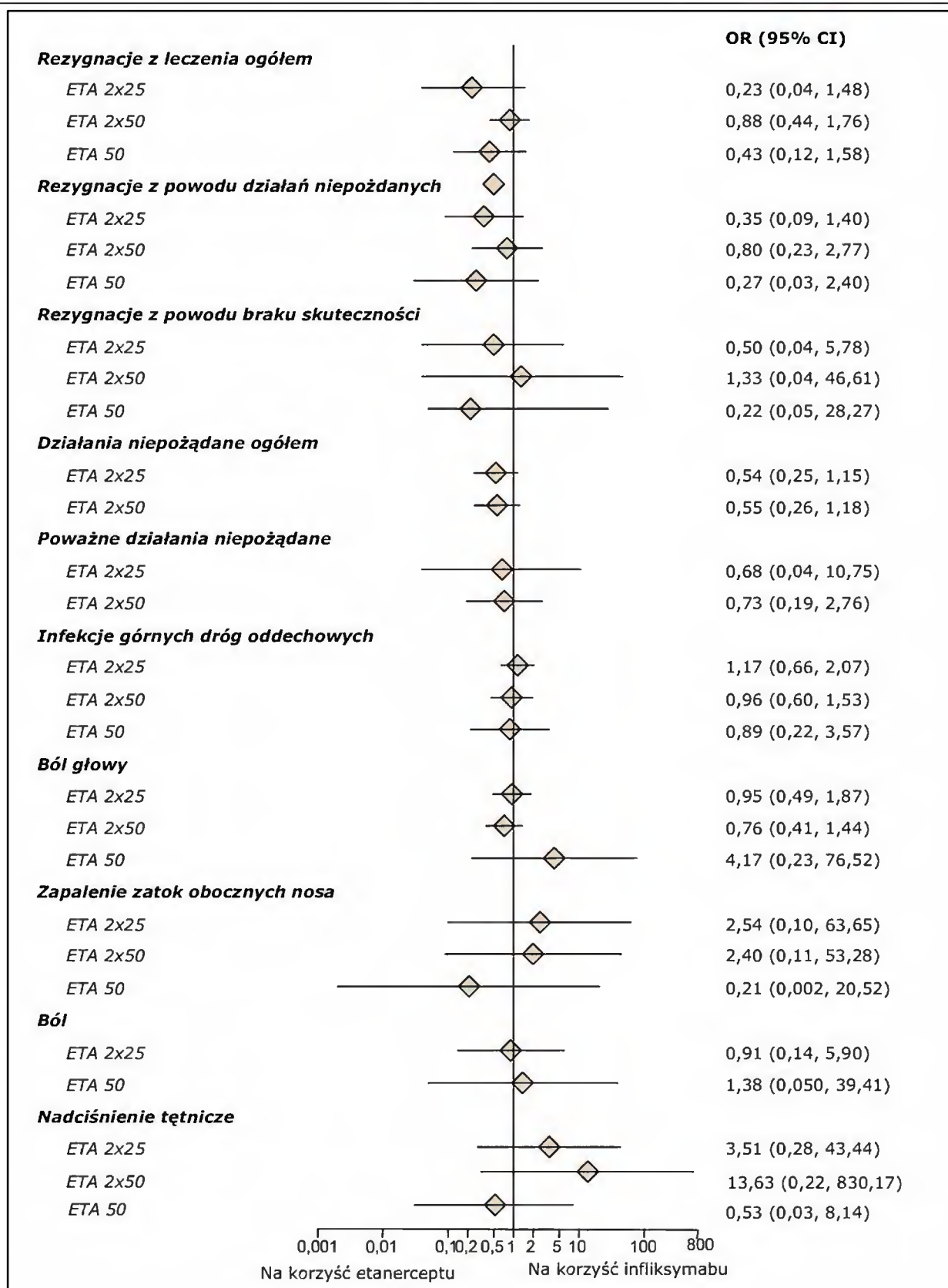


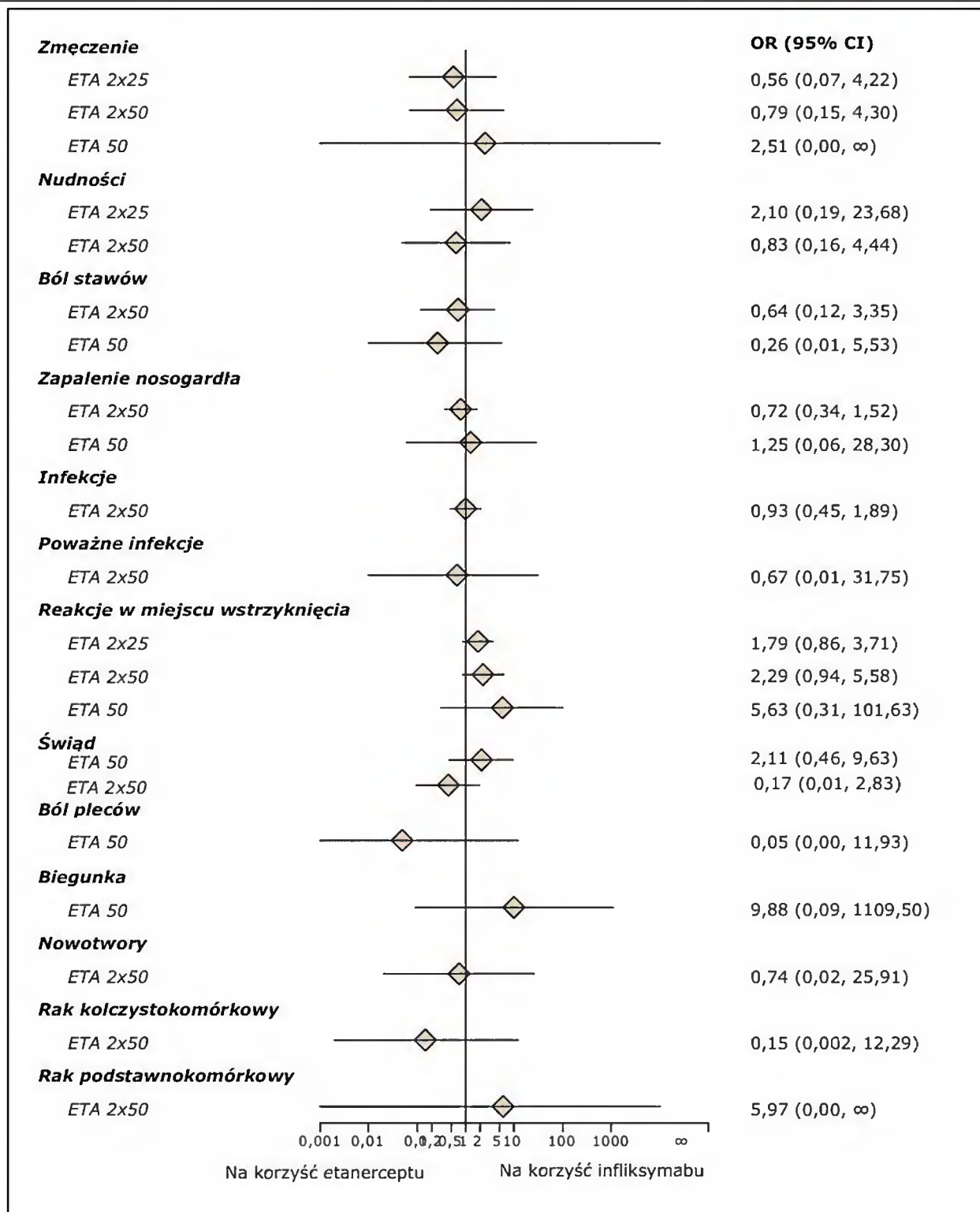


Bezpieczeństwo

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. Dokonano łącznej analizy, niezależnie od

zastosowanego okresu obserwacji (łącznie dla 12., 14. oraz 24. tyg. obserwacji). Brak znamienności statystycznej we wszystkich analizowanych ilorazach szans, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.





Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z adalimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

W związku z brakiem opracowań bezpośrednio porównujących skuteczność etanerceptu z adalimumabem w leczeniu łuszczycy zwykłej zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera z wykorzystaniem rezultatów badań oceniających poszczególne interwencje kontrolowane placebo. Metoda pośredniego porównania wiąże się jednak z poważnymi ograniczeniami, w związku z czym interpretacja rezultatów w takim przypadku powinna być przeprowadzona z ostrożnością.

W celu przeprowadzenia analizy porównawczej dla ww. populacji pacjentów zestawiono wyniki analizy efektywności klinicznej etanerceptu z placebo, do której włączono 8 badań z randomizacją: *Gottlieb 2003,*

Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagef 2012 oraz porównawczej analizy efektywności klinicznej adalimumabu z placebo, do której włączono 3 badania z randomizacją: *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*. Łącznie do analizy włączono 1522 osób po stronie etanerceptu oraz 965 chorych po stronie adalimumabu.

Analiza skuteczności została przedstawiona odrębnie dla dwóch okresów obserwacji: dla 16 tygodni oraz dla 24 tygodni. Natomiast przy ocenie bezpieczeństwa zastosowanych terapii agregacji danych dokonano bez uwzględnienia zastosowanych okresów obserwacji, łącznie dla 16 i 24 tyg. obserwacji.

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy etanerceptem i adalimumabem w populacji pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o ciężkim przebiegu. Przeprowadzona analiza skuteczności obejmowała interpretację takich punktów końcowych jak: PASI 50, PASI 75, PASI 90, odpowiedź na leczenie w skali PGA oraz ocenę jakości życia pacjentów w skali DLQI.

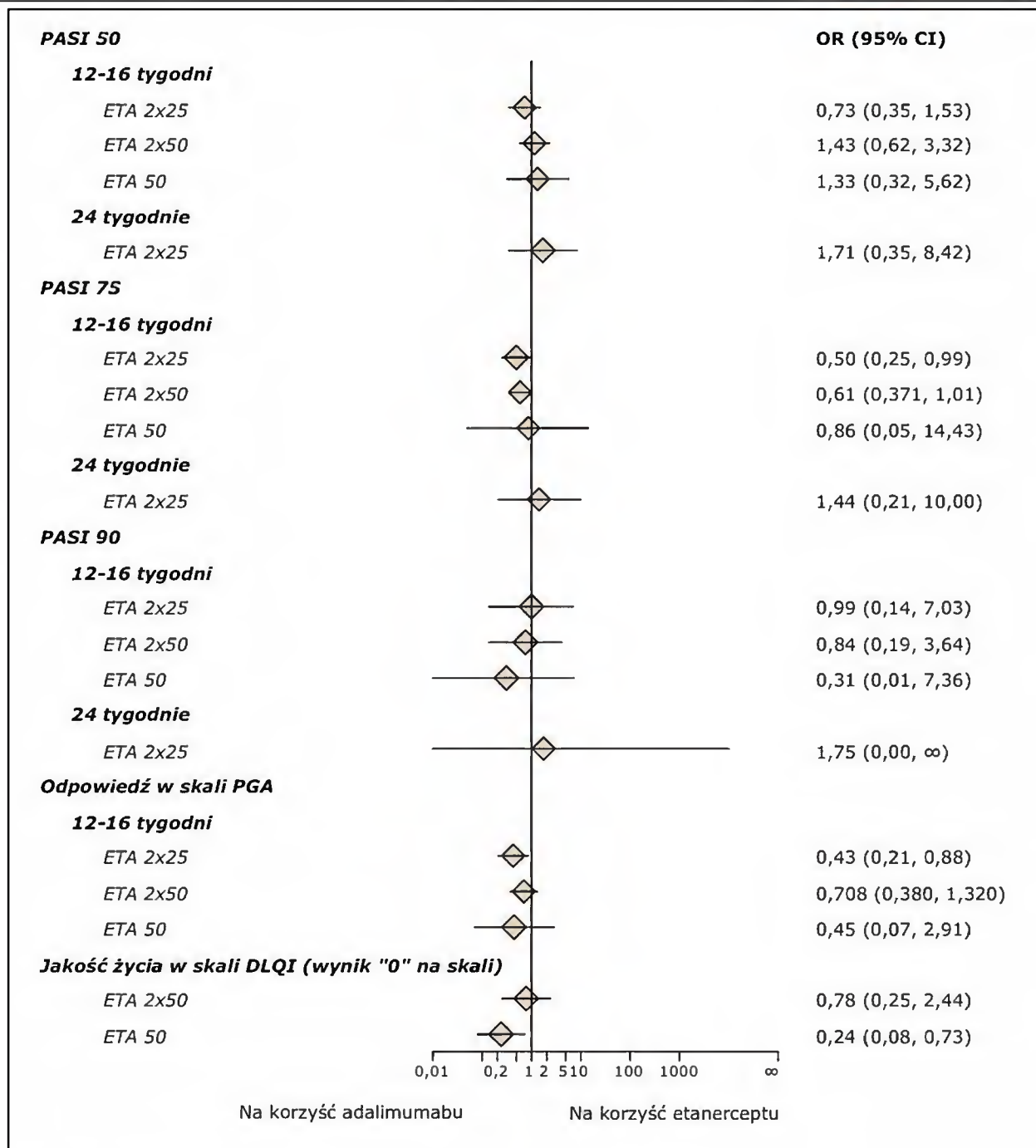
Dla większości ww. punktów końcowych oraz zastosowanych dawek etanerceptu (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50) czy analizowanych okresów obserwacji (12-16 tyg.; 24 tyg.) nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi.

Należy jednak podkreślić, iż po 12-16 tyg. leczenia etanerceptem podawanym w dawce 25 mg 2 razy w tyg. oraz 50 mg 2 razy w tyg. uzyskano wyniki na

pograniczu istotności statystycznej w ocenie punktu końcowego: PASI 75.

Natomiast różnice istotne statystycznie na korzyść adalimumabu wykazano jedynie w przypadku odpowiedzi na leczenie określonej w skali PGA dla najniższej dawki etanerceptu tj. 25 mg 2 razy w tyg.

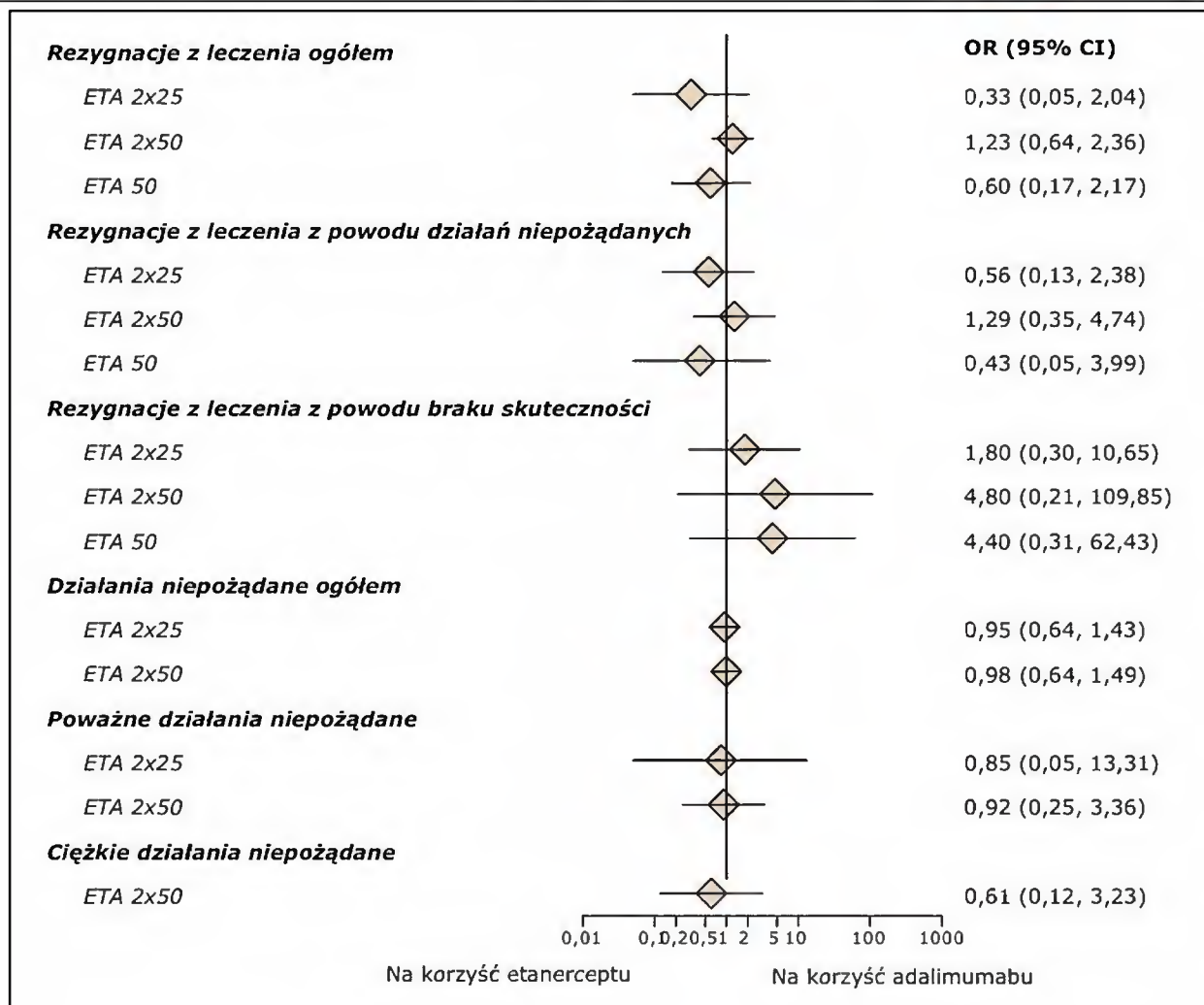
Ważnym jest jednak fakt, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem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

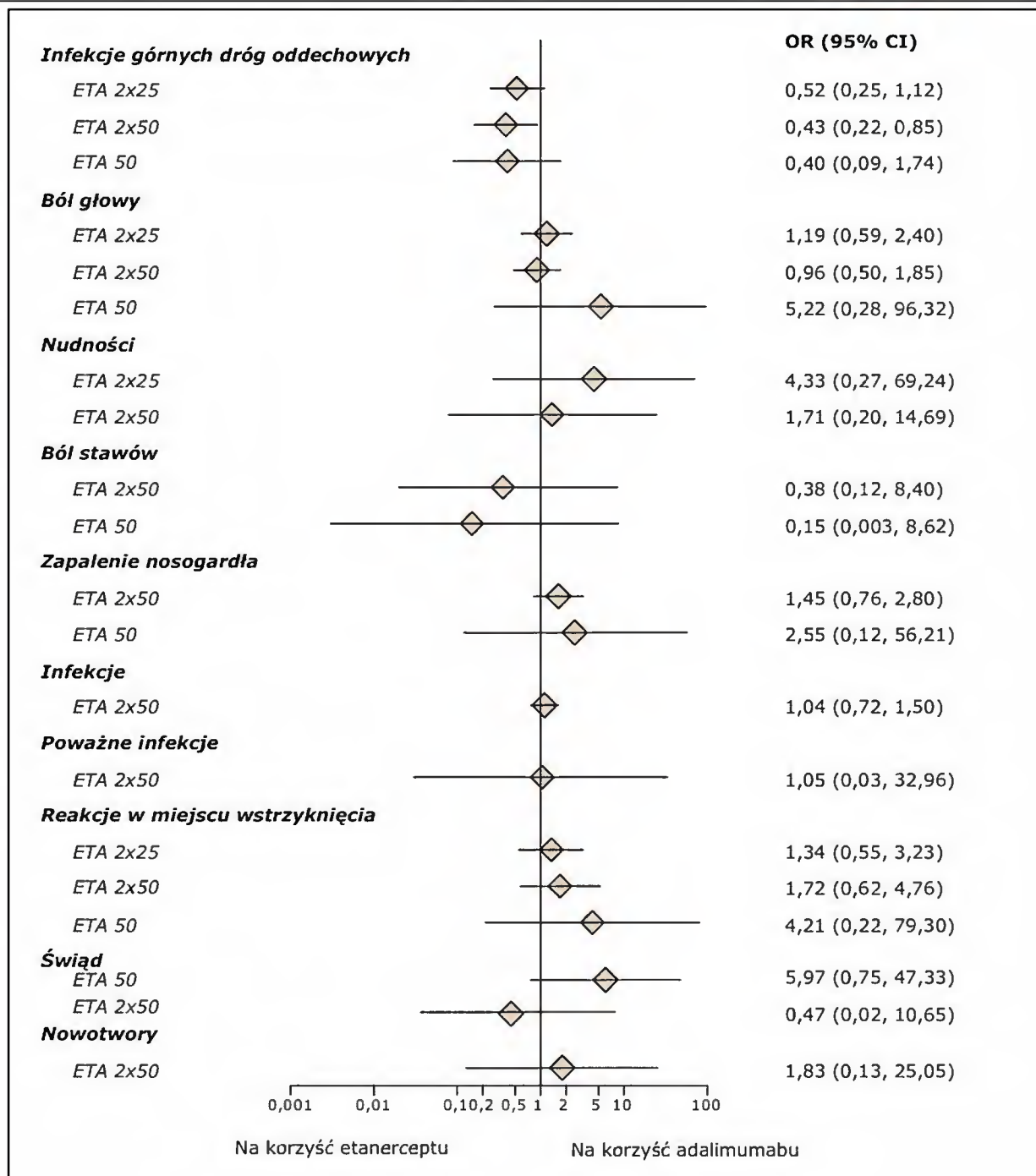


Bezpieczeństwo

Pośrednia analiza porównująca bezpieczeństwo 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 0,43 (95% CI: 0,22, 0,85) na korzyść etanerceptu. Brak znaczącej statystycznej we wszystkich pozostałych parametrach, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.





11. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 271.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; ETA vs PL (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50); 12- i 24-tygodniowy okres obserwacji (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2*, 4	wysoka^	krytyczna
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	stwierdzono heterogeniczność (<i>random</i>)	tak	2**, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2***, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2****	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2^^, 4	wysoka^	krytyczna
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2^^^, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
ograniczeń							
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2^^^, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2#	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2##, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2###, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
8agel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
ograniczeń							
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2###, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2&	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PASI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&, 4	średnia	krytyczna
Papp 2005	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak			
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PASI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&, 4	średnia	krytyczna
Papp 2005	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak			
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PASI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&, 4	niska	krytyczna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PASI (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PGA (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2&&&&, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2\$, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2\$\$, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali PtGA (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: odpowiedź w skali PtGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL (wynik good i severe)							
Leonardi 2003	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	2\$\$\$\$, 4	wysoka^	ważna
Papp 2005	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź w skali PtGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL (wynik good i severe)							
Leonardi 2003	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	2\$\$\$\$, 4	wysoka^	ważna
Papp 2005	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź w skali PtGA (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL (wynik good i severe)							
van de Kerkhof 2008	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2\$\$\$\$, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: ocena świądu skóry przez pacjenta (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL (wynik good i severe)							
Papp 2005	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2@, 4	wysoka^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ocena świada skóry przez pacjenta (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL (wynik good i severe)							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2@@, 4	wysoka^	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa w ocenie świada skóry (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL oraz ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&, 4	niska^	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali BSA (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa w skali BSA (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI (okres obserwacji: 24 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności	tak	1@@@, 4	średnia^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	(fixed)				
punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&, 4	niska^	ważna
punkt końcowy: klinicznie znacząca poprawa jakości życia (spadek ≥ 5 pkt lub wynik „0”) w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x25 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2¥, 4	wysoka^	ważna
punkt końcowy: klinicznie znacząca poprawa jakości życia (spadek ≥ 5 pkt lub wynik „0”) w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2¥¥, 4	wysoka^	ważna
punkt końcowy: klinicznie znacząca poprawa jakości życia (wynik „0”) w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	2¥¥¥	wysoka^	ważna
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: klinicznie znacząca poprawa jakości życia (spadek ≥ 5 pkt) w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2¥¥¥¥	wysoka^	ważna
punkt końcowy: klinicznie znacząca poprawa jakości życia (wynik „0” lub „1”) w skali DLQI (okres obserwacji: 12 tyg.): ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: jakość życia w skali SF-36 (okres obserwacji: 12 tyg.)							
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska [^]	ważna
punkt końcowy: jakość życia w skali EQ-5D (okres obserwacji: 12 tyg.)							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska [^]	ważna
punkt końcowy: ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D (okres obserwacji: 12 tyg.)							
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska [^]	ważna
punkt końcowy: ocena skuteczności leczenia w skali BDI (okres obserwacji: 12 tyg.)							
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska [^]	ważna
punkt końcowy: ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F (okres obserwacji: 12 tyg.)							
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1&&&	niska [^]	ważna

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

[^]W przypadku badań: *Gottlieb 2003*, *Leonardii 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* analiza została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Natomiast wyniki dla 3 badań tj.: *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* przedstawiono dla populacji ITT;

* RR (95% CI) = 5,41 (4,10; 7,14); ** RR (95% CI) = 6,37 (4,62;8,78); *** RR (95% CI) = 7,90 (3,34; 20,19); **** RR (95% CI) = 6,06 (3,15; 12,40);

^^ RR (95% CI) = 10,69 (6,15; 18,57); ^^ ^ RR (95% CI) = 10,34 (7,61; 14,04); ^^ ^ ^ RR (95% CI) = 17,25 (3,25; 98,63); # RR (95% CI) = 10,29 (3,67; 30,57);

RR (95% CI) = 20,08 (4,89; 82,48); ### RR (95% CI) = 15,49 (8,64; 27,77); #### RR (95% CI) = 6,23 (1,12; 36,82); & RR (95% CI) = 24,14 (3,18; ∞);

&& W badaniu Papp 2005 brak danych liczbowych: wartości odchyłeń standardowych (SD);
&&& Brak danych liczbowych: wartości odchyłeń standardowych (SD) czy błędu standardowego (SE);
&&&& RR (95% CI) = 8,83 (5,28; 14,77); \$ RR (95% CI) = 11,80 (7,85; 17,76); \$\$ RR (95% CI) = 8,86 (2,58; 32,70);
\$\$\$ Dla wyniku „good”: RR (95% CI) = 40,15 (5,55; 290,65) oraz dla wyniku „severe”: RR (95% CI) = 0,35 (0,23; 0,53);
\$\$\$\$ Dla wyniku „good”: RR (95% CI) = 73,21 (10,23; 524,15) oraz dla wyniku „severe”: RR (95% CI) = 0,13 (0,07; 0,24);
@@@@ Dla wyniku „good”: RR (95% CI) = 15,02 (2,08; 108,38) oraz dla wyniku „severe”: RR (95% CI) = 0,10 (0,04; 0,30);
@ Dla wyniku „good”: RR (95% CI) = 17,4 (5,92; 52,04) oraz dla wyniku „severe”: RR (95% CI) = 0,16 (0,08; 0,33);
@@ Dla wyniku „good”: RR (95% CI) = 16,25 (5,51; 48,72) oraz dla wyniku „severe”: RR (95% CI) = 0,23 (0,12; 0,42);
@@@ W badaniu Tyring 2006 brak danych liczbowych: wartości odchyłeń standardowych (SD);
¥ RR (95% CI) = 2,79 (2,18; 3,61); ¥¥ RR (95% CI) = 2,98 (2,34; 3,86); ¥¥¥ RR (95% CI) = 6,35 (2,34; 17,22); ¥¥¥¥ RR (95% CI) = 2,65 (1,73; 4,38)

Tabela 272.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; ETA vs PL (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50); okres obserwacji: 12-24 tyg. (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia ogółem: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	stwierdzono heterogeniczność (random)	tak	2*, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia ogółem: ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	krytyczna
Tying 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia ogółem: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2**, 4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych: ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	krytyczna
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu braku skuteczności: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	2***, 4	wysoka^	krytyczna
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu braku skuteczności: ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu braku skuteczności: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem: ETA 2x25 vs PL							
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	-	wysoka^	ważna
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: poważne działania niepożądane: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane: ETA 2x50 vs PL							
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	-	wysoka^	krytyczna
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: ciężkie działania niepożądane: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności	tak	-	wysoka^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	(fixed)				
punkt końcowy: infekcje górnych dróg oddechowych: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	średnia
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: infekcje górnych dróg oddechowych: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	średnia
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: infekcje górnych dróg oddechowych: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ból głowy: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: ból głowy: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagei 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: ból głowy: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2^^	wysoka^	średnia
punkt końcowy: siniec w miejscu wstrzyknięcia: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności	tak	-	wysoka^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	(fixed)				
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: siniec w miejscu wstrzyknięcia: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	-	wysoka^	ważna
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: reakcja w miejscu wstrzyknięcia: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	2^^^, 4	wysoka^	ważna
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: reakcja w miejscu wstrzyknięcia: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	stwierdzono heterogeniczności (random)	tak	2#, 4	wysoka^	ważna
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie	bez poważnych					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
	z randomizacją (II A)	ograniczeń					
Gottlieb 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: reakcja w miejscu wstrzyknięcia: ETA 50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2##, 4	wysoka^	ważna
punkt końcowy: zapalenie zatok obocznych nosa: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zapalenie zatok obocznych nosa: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zapalenie zatok obocznych nosa: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ból: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: ból: ETA 2x50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: nadciśnienie tętnicze: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: nadciśnienie tętnicze: ETA 2x50 vs PL							
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: nadciśnienie tętnicze: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: urazy przypadkowe: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	średnia
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: urazy przypadkowe: ETA 2x50 vs PL							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	
Papp 2005	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zmęczenie/osłabienie: ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: zmęczenie/osłabienie: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Tyring 2006	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zmęczenie/osłabienie: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: ból mięśniowy: ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: ból mięśniowy: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: nudności: ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: nudności: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	4	wysoka^	średnia
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: wysypka: ETA 2x25 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: wysypka: ETA 2x50 vs PL							
Leonardi 2003	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: objawy grypowe: ETA 2x25 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: objawy grypowe: ETA 2x50 vs PL							
Papp 2005	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: objawy grypowe: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2###	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ból stawów: ETA 2x50 vs PL							
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: ból stawów: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: zapalenie nosogardła: ETA 2x50 vs PL							
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (<i>fixed</i>)	tak	4	wysoka^	średnia
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zapalenie nosogardła: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	4	wysoka^	średnia
punkt końcowy: infekcje: ETA 2x50 vs PL							
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności	tak	-	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	(fixed)				
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
Bagel 2012	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: poważne infekcje: ETA 2x50 vs PL							
Tyring 2006	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	-	wysoka^	średnia
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: nowotwory: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	-	wysoka^	średnia
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rak kolczystokomórkowy skóry: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)	tak	-	wysoka^	średnia
Gottlieb 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rak podstawnomórkowy skóry: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: nowotwory inne niż SCC lub BSC: ETA 2x50 vs PL							
Strober 2011	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka [^]	średnia
punkt końcowy: obrzęki obwodowe: ETA 2x25 vs PL							
Gottlieb 2003	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka [^]	średnia
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane: ETA 50 vs PL							
van de Kerkhof 2008	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka [^]	średnia
Bagel 2012	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka [^]	średnia

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

[^]W przypadku badań: *Gottlieb 2003*, *Leonardii 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012* analiza została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Natomiast wyniki dla 3 badań tj.: *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* przedstawiono dla populacji ITT;

*RR (95% CI) = 0,23 (0,14; 0,39); **RR (95% CI) = 0,29 (0,15; 0,72); ***RR (95% CI) = 0,16 (0,07; 0,35); ^^RR (95% CI) = 6,23 (1,12; 36,82);

^^^RR (95% CI) = 2,54 (1,61; 4,02); #RR (95% CI) = 3,29 (1,66; 6,55); ##RR (95% CI) = 7,67 (1,39; 44,88); ###RR (95% CI) = 10,18 (1,32; ∞);

Tabela 273.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność i bezpieczeństwo; ETA 2x50 vs UST (UST 4S; UST 90); okres obserwacji: 12 tyg. (ACCEPT)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75; ETA 2x50 vs UST 4S							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90; ETA 2x50 vs UST 4S							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA – 0 i I pkt.; ETA 2x50 vs UST 4S							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*					
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA – 0 i I pkt.; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA – 0 pkt.; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź w skali PGA – 0 pkt.; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	2**, 4	wysoka	ważna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia ogółem; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia ogółem; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane ogółem; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: poważne działania niepożądane ogółem; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane (żołądkowo-jelitowe, infekcje/zakażenia; kardiologiczne/naczyniowe; nerkowe/moczowe; mięśniowo-szkieletowe; inne); ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane (żołądkowo-jelitowe, infekcje/zakażenia; kardiologiczne/naczyniowe; nerkowe/moczowe; mięśniowo-szkieletowe; inne); ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane prowadzące do rezygnacji; ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane prowadzące do rezygnacji; ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczne ograniczenie [^]	4	średnia#	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: działania niepożądane (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy; ból pleców, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, infekcje wymagające leczenia, nowotwory inne niż nieczerniakowy rak skóry; zmęczenie, ból stawów, kaszel biegunka, świąd, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności, ból gardła, zapalenie zatok, nieżyt żołądka i jelit); ETA 2x50 vs UST 45							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	2 ^{^^} , 4	średnia#	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy; ból pleców, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, infekcje wymagające leczenia, nowotwory inne niż nieczerniakowy rak skóry; zmęczenie, ból stawów, kaszel biegunka, świąd, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności, ból gardła, zapalenie zatok, nieżyt żołądka i jelit); ETA 2x50 vs UST 90							
ACCEPT	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	ograniczone*	nie dotyczy	nieznaczące ograniczenie [^]	2 ^{^^^} , 4	średnia#	ważna

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

*Badanie pojedynczo zaślepienie (*single-blind*): zaślepienie w stosunku do dawek ustekinumabu (45 mg lub 90 mg) oraz względem personelu badawczego (za wyjątkiem personelu podającego oceniane leki);

[^]Zbyt krótki okres obserwacji, wynikający z ChPL dla ustekinumabu określony na 28 tyg.;

**RR (95% CI) = 0,33 (0,22; 0,48)

^{^^}Dla bólu pleców wartość RR (95% CI) = 0,30 (0,13; 0,71); dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia wartość RR (95% CI) = 5,76 (3,62; 11,12);

^{^^^}Dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia wartość RR (95% CI) = 6,62 (381; 11,58);

Subiektywna ocena pacjenta, wynikająca ze znajomości otrzymywanej interwencji lekowej (brak zaślepienia pacjentów). Może to mieć zatem istotny wpływ na jakość otrzymanych wyników (błąd prze- lub niedoszacowania).

12. WNIOSKI

Łuszczycą jest przewlekłą, nawrotową i trudną do wyleczenia chorobą, na którą choruje ok. 2% populacji². Łuszczycą 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. Obecnie etanercept refundowany jest w ramach programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” oraz „Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK³)”. Natomiast w leczeniu łuszczycy ciężkiej leki biologiczne (ETA, INF, ADA, UST) aktualnie są finansowane przez NFZ w jako świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego (w katalogu świadczeń odrębnych jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” oraz w katalogu do sumowania jako „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia”)⁴.

[Redacted text block]

² Woźniak M, Nowicki R. *Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy*. *Alergia, Astma Immunologia* 2006, 11(1): 29-34.

³ Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.

⁴ Załącznik Nr 2 do Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Katalog świadczeń do sumowania). 5.53.01.0001430 Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia.

Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (Katalog świadczeń odrębnych). 5.52.01.0001490 Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy.

[REDACTED]

Dnia 9 listopada 2009 r. Rada Konsultacyjna AOTM oraz Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego^{5 6}. Powtórna pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu oraz ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) została wydana przez Radę Konsultacyjną AOTM⁷ oraz Prezesa Agencji⁸ dnia 24 października 2011 r. (podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r.). 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). Kraje, w których refundowany jest preparat Enbrel® to: Australia, Nowa Zelandia, Szwajcaria (refundacja na poziomie 10%), Anglia i Walia, Hiszpania, Dania, Belgia, Finlandia (finansowany ze środków publicznych na poziomie podstawowym, tj. 42% kosztu leku), Francja (refundacja na poziomie 65%).

Chroniczny przebieg łuszczycy wiąże się z ekspozycją na stres przewlekły. Chorzy na łuszczycę często czują się społecznie odrzuceni, nie akceptują swojego ciała, są zmęczeni przewlekłym dyskomfortem związanym z chorobą, brakiem akceptacji ze strony grupy rówieśniczej. Ponadto

⁵ Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego.

⁶ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

⁷ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych

⁸ Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa AOTM z dnia 24 października.2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego

choroba ma ogromny wpływ na życie osobiste szczególnie dlatego, że zaczyna się zwykle w okresie pokwitania, wczesnej dorosłości.⁹

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.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Enbrel® w ramach programu lekowego nie powinno dojść do faworyzowania jednej lub kilku grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Preparat Enbrel® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia etanerceptem i spełniają kryteria określone w projekcie programu lekowego. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaną łuszczycą zwykłą (plackowatą) o ciężkim przebiegu. Pozytywna decyzja wprowadzenia na wykaz programów zdrowotnych w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami zdrowotnymi dla samych chorych, może znacznie poprawić jakość życia pacjentów, przyczynić się do zmniejszonej absencji w pracy oraz ograniczenia konieczności pomocy ze strony osób trzecich, a przez to zwiększyć produktywność. Będzie także wpływać pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do etanerceptu (preparatu Enbrel®) umożliwi chorym pacjentom dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na poprawę jakości życia.

12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

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, retinoidy, metotreksat lub PUVA jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo (leczenie standardowe), infliksymabem, adalimumabem oraz ustekinumabem?

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. W przypadku porównania etanerceptu z placebo oraz etanerceptu z ustekinumabem odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem oraz etanerceptu z infliksymabem nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Autorzy opracowania zdecydowali się wykonać analizę pośrednią

⁹ Cubala WJ, Jakuszkowiak-Wojten K, Barańska-Rybak W. *Depresja w przebiegu łuszczycy: opis przypadku*. *Via Medica* 2006; 3(3); 138-142.

metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Do analizy bezpośredniej włączono łącznie 9 badań, z czego 8 badań włączono do porównania ETA vs PL (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*), a jedno badanie do porównania ETA vs UST (*ACCEPT*). Do analizy pośredniej włączono łącznie 7 prób klinicznych, z czego do porównania ADA vs PL włączono 3 eksperymenty (*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* oraz *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 smołę oraz emulsje niesteroidowe.

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 łuszczycy zwykłej (plackowatej). Po 12- lub 24-tygodniowym okresie leczenia etanerceptem u większości pacjentów uzyskano dobry lub bardzo dobry efekt terapeutyczny. 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.

Terapia etanerceptem okazała się skuteczniejsza w porównaniu do placebo w poprawie wskaźnika PASI o 50%, 75% oraz 90%, w ocenie nasilenia choroby przez lekarza (odpowiedź w skali PGA), w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta (odpowiedź w skali PtGA) oraz w ocenie świądu skóry przez pacjenta. Wykazano również statystycznie istotne różnice na korzyść etanerceptu w ocenie procentowej poprawy w skali PASI, BSA, PtGA czy PGA. Poprawę stanu zdrowia pacjenta na skutek terapii aktywnej wykazano również w oparciu o wyniki skali HAM-D, BDI oraz FACIT-F. Etanercept znacząco poprawia jakość życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza DLQI oraz EQ-5D i SF-36.

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.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej ETA vs UST 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 do ustekinumabu w obu analizowanych dawkach tj. 45 mg oraz 90 mg. Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż analizowana próba kliniczna była badaniem, w którym nie zastosowano zaślepienia względem pacjentów. A zatem uzyskane wyniki mogą być obciążone błędem.

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

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż etanercept stosowany w dawkach zalecanych przez ChPL (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50) jest lekiem o zbliżonym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do placebo, infliksymabu, adalimumabu oraz ustekinumabu. Na podstawie wiarygodnych danych naukowych można wnioskować, iż etanercept jest technologią o udowodnionej skuteczności oraz o dobrym profilu bezpieczeństwa u chorych z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie terapii układowej.

Terapia z zastosowaniem etanerceptu jest jedną z zalecanych metod leczenia pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego, rekomendowana 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. Do chwili obecnej w ciężkich oraz średnio nasilonych, opornych na leczenie miejscowe postaciach łuszczycy możliwe jest stosowanie leczenia ogólnego: metotrekastu, cyklosporyny, retinoidów oraz PUVA. Są to metody skuteczne, ale dość często wiążą się z rozwojem wielu działań niepożądanych, które powodują niejednokrotnie przerwanie terapii i nawrót zmian łuszczycowych. Nowa grupa leków biologicznych (etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu, ustekinumabu) w sposób celowany działają na poszczególne elementy procesu zapalnego. A zatem, otworzyłyby się zupełnie nowe perspektywy terapeutyczne dla lekarzy dermatologów, a przede wszystkim dla chorych na ciężkie i oporne na dotychczasowe leczenie postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej).

12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że etanercept podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z ciężką łuszczycą zwykłą (plackowatą). 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

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.

13. WYNIKI PRZEGLĄDU INNYCH SYSTEMATYCZNYCH BADAŃ WTÓRNYCH

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 20-07-2012 r. a 23-07-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present“).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 27 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (20 przeglądów systematycznych oraz 7 przeglądów systematycznych stanowiących dokumenty rekomendacyjne dla NICE). W wyniku weryfikacji referencji ww. przeglądów dodatkowo odnaleziono 3 aktualne przeglądy systematyczne, w których ocenianą interwencją był wprawdzie ustekinumab (komparator uwzględniony w niniejszym raporcie), ale porównywany m.in. z etanerceptem. Łącznie odnaleziono 30 przeglądów systematycznych.

Poniżej **20 odnalezionych badań wtórnych** - przeglądów systematycznych (artykuły posegregowane ze względu na rok publikacji; szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. *Weinberg JM. An Overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, and Alefacept as Biologic Therapy for Psoriasis (2003) [1];*
2. *Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. (2006) [2];.*
3. *Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo VY, et al. A systematic review of the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of efalizumab and etanercept within their licensed indications for the treatment of psoriasis. - NICE Technology Assessment Report Health Technol Assess (2006) [3];*

4. Thomson A, Chrisp P. *Etanercept in psoriasis: The evidence of its therapeutic impact.* (2007) [4];
5. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R, Mierzwinski UM. *Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness (Structured abstract).* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007;48. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. *Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis* (2009) [5];
6. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. *The dermatology life quality index: Assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis* (2007) [6];
7. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. *Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract)* (2008) [7];
8. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. *Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials* (2008) [8];
9. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. *Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis* (2008) [9];
10. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. *Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis* (2009) [10];
11. Levy-Roy A, Porcher R, De Fonclare AL, Morel P, Dupuy A. *[Efficacy of TNF-alpha antagonists for plaque type psoriasis: a systematic review and graphical presentation]* [11];
12. Naldi L, Rzany B. *Psoriasis (chronic plaque)* (2009) [12];
13. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. *Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials* (2009) [13];
14. Langley RG, Strober BE, Gu Y, Rozzo SJ, Okun MM. *Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis* (2010) [14];
15. Hankin CS, Bhatia ND, Goldenberg G, Bronstone A, Dunn JD, Burgoyne D, et al. *A comparison of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis* (2010) [15];
16. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. *The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* (2011) [16];

17. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials (2011) [17];
18. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wojcik R, Reich A. Systematic review and mixed treatment comparison of biologic therapies in psoriasis (2011) [18];
19. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166(1):179-88 (2012) [19].
20. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment (2012) [20];

jak również **7 przeglądów** zamieszczonych na stronie *The National Institute for Health and Clinical Excellence* będących również dokumentami rekomendacyjnymi dla Wielkiej Brytanii (wnioski płynące z poniższych przeglądów zostały przedstawione w APD:

1. *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2006, 2010). Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103* [21];
2. *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146* [22];
3. *Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. Health Technol Assess 2009;13 Suppl 2:49-54* [23];
4. *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134* [24];
5. *Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Health Technol Assess 2009;13 Suppl 1:55-60* [25];
6. *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009, 2010). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180* [26];
7. *Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Health Technol Assess 2009;13 Suppl 3:61-6* [27].

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wymienionych powyżej przeglądów systematycznych. W wyniku weryfikacji referencji autorzy raportu odnaleźli dodatkowo 3 aktualne przeglądy systematyczne (Croxtall 2011 [28], Laws 2011 [29], Wu 2012 [30]), w których ocenianą interwencją był ustekinumab (komparator uwzględniony w niniejszym raporcie) porównywany z etanerceptem (oceniąca interwencja) oraz placebo (porównanie UST vs PL nie uwzględnione w raporcie z uwagi na odnalezione badanie *head to head* ETA vs UST) w populacji chorych z łuszczycą. Wyników z niniejszych przeglądów nie przedstawiono w związku z faktem, iż oparto je

(w zakresie analizowanych interwencji: ETA i UST) o dane z badania *ACCEPT*, które przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego raportu. Dodatkowo, kierunek oceny efektywności klinicznej ww. przeglądów jest odwrotny (UST vs ETA) do kierunku raportu IA (ETA vs UST).

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 4.3.

Z uwagi na fakt, iż w przeglądach *Dommasch 2011*, *Langley 2010* oraz *Ryan 2011* analiza statystyczna skoncentrowana była przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, powyższe opracowania zostały opisane m.in. w rozdziale dotyczącym dotychczasowej oceny bezpieczeństwa oraz w przypadku najbardziej aktualnych przeglądów (2011-2012) w tabeli poniżej.

Należy w tym miejscu jedynie podkreślić, iż do systematycznego przeglądu *Dommasch 2011* włączono następujące próby kliniczne: 1) porównanie ETA vs PL: *Gottlieb 2003*, *Leonardii 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*; 2) ADA vs PL: *CHAMPION*, *REVEAL*, *Asahina 2010*; 3) INF vs PL: *SPIRIT*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*. Do opracowania *Langley 2010* włączono takie badania jak: 1) porównanie ETA vs PL: *Gottlieb 2003*, *Leonardii 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*; 2) ADA vs PL: *CHAMPION*, *REVEAL*; 3) INF vs PL: *EXPRESS*, *EXPRESS II*. Natomiast do przeglądu *Ryan 2011* włączono takie próby kliniczne jak: 1) porównanie ETA vs PL: *Gottlieb 2003*, *Leonardii 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*; *Menter 2010* (abstrakt do włączonego badania *Gottlieb 2011*), *Strober 2010* (abstrakt do włączonego badania *Strober 2011*) oraz *Bagel 2010* (abstrakt do włączonego badania *Bagel 2012*); 2) ADA vs PL: *REVEAL* (publikacja *Menter 2008*), *Asahina 2010* oraz *Gordon 2006*; 3) INF vs PL: *SPIRIT* (publikacja *Gottlieb 2004*), *EXPRESS* (publikacja *Reich 2005*), *EXPRESS II* (publikacja *Menter 2007*) oraz *Chaudhari 2001*. Istotnym jest fakt, iż w przeglądzie *Ryan 2011* włączono również próby kliniczne porównujące UST vs PL (nie włączone do niniejszego raportu z uwagi na odnalezienie badania *ACCEPT* bezpośrednio porównujące ETA vs UST). Za wyjątkiem prób klinicznych porównujących UST vs PL, *Gordon 2006* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację – BSA \geq 5%), oraz *Chaudhari 2001* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację – BSA \geq 5%) wszystkie wyżej wymienione próby kliniczne zostały zawarte w raporcie Instytutu Arcana i poddane analizie statystycznej.

W pierwotnej wersji raportu *Instytutu Arcana z 2008* roku zostały przedstawione wnioski z przeglądu systematycznego *Woolacott 2006* [3]. Autorzy niniejszego przeglądu oceniają efektywność kliniczną dotyczącą stosowania etanerceptu oraz efalizumabu u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego. W raporcie *Instytutu Arcana* analizowano efektywność kliniczną etanerceptu, w związku z tym część badań włączonych do przeglądu *Woolacott 2006* nie dotyczy ocenianej interwencji i nie została zweryfikowana. W analizie dotyczącej etanerceptu uwzględniono 3 badania: *Leonardi 2003*, *Gottlieb 2003* oraz *Elewski 2003* (aktualnie dostępna publikacja *Papp 2005*). Autorzy raportu poddali analizie następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI50, PASI75, PASI90, ocena nasilenia choroby przez lekarza, średnia liczba punktów w skali PASI, jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza DLQI oraz działania niepożądane. Wyżej wymienione punkty końcowe były zbieżne z punktami analizowanymi w przeglądzie HTA.

Na przykładzie publikacji Woolacott 2006 widać, iż odnoszenie się do wyników opracowań nieaktualnych jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2010 r. - 2012 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla zadanego przedziału czasowego (2010-2012) odnaleziono 7 przeglądów systematycznych oceniających efektywność etanerceptu w łuszczycy zwykłej: Langley 2010 [14], Hankin 2010 [15], Dommasch 2011 [16], Ryan 2011 [17], Szepietowski 2011 [18], Lucka 2012 [20] oraz Reich 2012 [19]. Trzy wyżej wymienione przeglądy: Langley 2010, Dommasch 2011 oraz Ryan 2012 zostały opisane wyżej oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (jak również dwa z roku 2011 w tabeli poniżej).

Dyskusja odnalezionych przeglądów zostanie przeprowadzona w dwóch etapach. W pierwszym etapie zostaną przedyskutowane przeglądy Hankin 2010 oraz Lucka 2012, w których nie przeprowadzono analizy pośredniej porównywanych interwencji. W drugim etapie zostaną omówione przeglądy Szepietowski 2011 oraz Reich 2012, w których zaprezentowano przegląd systematyczny oraz analizę pośrednią leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy z wykorzystaniem metody sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*, MTC).

Celem opracowania wtórnego Hankin 2010 [15] oraz Lucka 2012 [20] spełniającego formalne wymogi przeglądu systematycznego była ocena efektywności klinicznej oraz kosztowej leczenia łuszczycy zwykłej plackowatej o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego (nie sprecyzowane kryteria w oparciu o PASI, BSA oraz DLQI). W przeglądzie Hankin 2010 analizowano takie opcje terapeutyczne jak: etanercept, efalizumab, adalimumab, infliksymab, acytretyna, alefacept, cyklosporyna, metotreksat, fototerapie, PUVA (PUVA lub psoralen), UVB (UV-B lub naświetlanie ultrafioletem B), natomiast w przeglądzie Lucka 2012 tj.: etanercept, adalimumab, infliksymab, acytretyna, alefacept, cyklosporyna, metotreksat, ustekinumab, estry kwasu fumarowego oraz retinoidy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez autorów przeglądu Hankin 2011 obejmowało badania opublikowane od stycznia 1966 do czerwca 2008. Autorzy ww. przeglądu przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie danych jedynie w bazie Medline, wpisując w okno dialogowe słowa: „psoriasis”, „acitretin (or etretin)”, „adalimumab”, „alefacept”, „cyclosporine (or ciclosporin or ciclosporine)”, „efalizumab”, „etanercept”, „infliximab”, „methotrexate”, „phototherapy”, „PUVA (or PUVA or psoralen)”, „UVB (or UV-B or ultraviolet B)”.

W przypadku opracowania Lucka 2012 systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono pomiędzy majem 2005 r. a lipcem 2011 r. (data ostatniego wyszukiwania: 13-07-2011 r.) w takich bazach danych jak: Medline, Embase i Cochrane Library stosując strategię wyszukiwania jak w wytycznych niemieckich (*German Psoriasis Guidelines*) oraz dodatkowo używając słów kluczowych: 'psoriasis' and 'alefacept' (z uwagi na fakt, iż ten lek nie był uwzględniony w ww. wytycznych).

Kryteria włączenia do wspomnianych opracowań (Hankin 2011 oraz Lucka 2012) były szersze niż w przypadku prezentowanej analizy, ponieważ włączono również te badania, które dotyczyły większej liczby opcji terapeutycznych (np. acytretyna, alefacept, cyklosporyna, metotreksat etc.)

stosowanych w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą. Nie zastosowano kryterium dotyczącego wartości granicznych dla PASI, BSA czy wskaźnika DLQI, tak jak w przypadku niniejszego raportu. Szczegółowe kryteria włączenia do przeglądu opisano w opracowaniu *Lucka 2012*. Do przeglądu włączano wszystkie prospektywne badania kliniczne w języku niemieckim i angielskim obejmujące jedynie dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (umiarkowaną do ciężkiej), ocena dokonywana w postaci PASI oraz DLQI. W przeglądzie systematycznym *Hankin 2010* w części dotyczącej efektywności klinicznej oceniano takie punkty końcowe jak: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, procentowa poprawa w skali PASI 75, odpowiedź na leczenie w skali PGA oraz PtGA dla okresu obserwacji wynoszącego od 6 do 14 tyg. Oceniane punkty końcowe są zbieżne z punktami ocenianymi w raporcie Instytutu Arcana.

Natomiast w przeglądzie systematycznym *Lucka 2012* oceniano takie punkty końcowe jak: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, procentowa poprawa w skali PASI 75 oraz wskaźnik dot. jakości życia DLQI dla takich okresów obserwacji jak: 24 ty., 25-40 tyg., 41-60 tyg. oraz > 60 tyg. Oceniane punkty końcowe są zbieżne z punktami ocenianymi w raporcie Instytutu Arcana.

Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych *Hankin 2010* oraz *Lucka 2012* w zakresie efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego (nie odnoszono się do innych opcji terapeutycznych uwzględnionych w opracowaniach):

- Do systematycznego przeglądu *Hankin* włączono 6 randomizowanych, wielośrodkowych prób klinicznych: 1) ETA vs PL: *Leonardi 2003*, *Papp 2005*; 2) ADA vs PL: *REVEAL* (publikacja *Menter 2008*), *CHAMPION* (publikacja *Saurat 2008*), *Gordon 2006*; 3) INF vs PL: *Chaudhari 2001*. Dwa ww. badania nie zostały uwzględnione z raportie Instytutu Arcana: *Gordon 2006* oraz *Chaudhari 2001*. Obie próby kliniczne nie zostały włączone do przeglądu Instytutu Arcana z uwagi na nieadekwatną populację określoną kryteriami BSA. W niniejszych badaniach (*Gordon 2006*¹⁰, *Chaudhari 2001*¹¹) włączano pacjentów, którzy uzyskali BSA > 5%, natomiast w raporcie IA jedynie pacjentów z BSA > 10%.
- Natomiast do przeglądu *Lucka 2012* w zakresie ocenianych w niniejszym raporcie porównań włączono następujące próby kliniczne: 1) ETA vs PL: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* (publikacje *Leonardi 2003*, *Feldman 2005*); *Papp 2005* (publikacje *Papp 2005*, *Krueger 2005*), *Tyring 2006* (publikacja *Tyring 2007*), *van de Kerkhof 2008*, 2) ADA vs PL: *Gordon 2006*; 3) INF vs PL: *EXPRESS* (*Reich 2005*, *Reich 2006*), *EXPRESS II* (publikacja *Menter 2007*, *Feldmann 2008*), *Torii 2010*. Jedno ww. badania nie zostało uwzględnione w raporcie Instytutu Arcana: *Gordon 2006* z uwagi na

¹⁰ Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006 Oct;55(4):598-606.

¹¹ Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 9; 357 (9271): 1842-7.

nieadekwatną populację określoną kryteriami BSA. W niniejszym badaniu (Gordon 2006¹²) włączano pacjentów, którzy uzyskali BSA > 5%, natomiast w raporcie IA jedynie pacjentów z BSA > 10%.

- W przeglądzie *Hankin 2010* zakres wyszukiwania był dość odległy w porównaniu do daty publikacji. Do analizowanego przeglądu *Hankin 2010* włączono dużo mniej badań RCT w porównaniu z przeglądem Instytutu Arcana (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*). Może to wynikać z przeszukiwania jedynie jednej bazy danych oraz odległej daty przeprowadzonego wyszukiwania. W związku z powyższym oraz z brakiem przeprowadzonej analizy pośredniej możemy się jedynie odnieść do wyników wyekstrahowanych z włączonych badań. Dane z pojedynczych badań uwzględnionych zarówno w przeglądzie *Hankin 2010*, jak również i w IA są ze sobą zbieżne. Istotnym jest również fakt, iż w przeglądzie *Hankin 2010* nie analizowano profilu działań niepożądanych;
- W przypadku przeglądu *Lucka 2012* zakres wyszukiwania był aktualny (publikacje do 2011 r.). Ma to swoje odzworowanie w dużej liczbie włączonych badań (zwłaszcza do porównania ETA vs PL). Celem niniejszego przeglądu była przede wszystkim ocena długoterminowego leczenia z udziałem leków biologicznych oraz późniejsza aktualizacja wytycznych klinicznych. W związku z brakiem przeprowadzonej analizy pośredniej możemy się jedynie odnieść do wyników wyekstrahowanych z włączonych badań. Dane z pojedynczych badań uwzględnionych w przeglądzie *Lucka 2012* są zbieżne z raportem IA.

W niniejszej dyskusji z innymi odnalezionymi przeglądami bardzo istotną rolę odgrywają przeglądy systematyczne, w których przeprowadzono analizę pośrednią porównywanych interwencji. Nie odnaleziono wprawdzie przeglądu systematycznego, w którym zastosowano analizę pośrednią przeprowadzoną przy użyciu metody Buchera (metoda zastosowana w niniejszym przeglądzie), ale wszelkie inne metody porównań pośrednich (np. MTC), w przypadku braku badań typu *head-to-head* stanowią wartościową alternatywę: łączą wszystkie dostępne dowody naukowe i umożliwiają jednoczesne porównanie dwóch albo i więcej leków. Celem odnalezionych przeglądów (*Szepietowski 2011* [18] i *Reich 2012* [19]) była porównawcza analiza skuteczności klinicznej dostępnych leków biologicznych (w przypadku opracowania *Szepietowski 2011* – dostępnych leków biologicznych w Polsce) stosowanych w terapii łuszczycy zwyczajnej u osób dorosłych, oparta na przeglądzie systematycznym, z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*, MTC).

Do analizowanych przeglądów systematycznych włączano badania RCT dla leków biologicznych stosowanych w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy – infliksymabu, etanerceptu (w dwóch schematach dawkowania: 25 lub 50 mg), adalimumabu, ustekinumabu oraz w przypadku przeglądu *Reich 2012* efalizumabu. Porównawczą ocenę skuteczności dostępnych leków biologicznych

¹² Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006 Oct;55(4):598-606.

w terapii łuszczycy przeprowadzono przy użyciu bayerowskiej metody MTC, nazywanej także metaanalizą sieciową. W obu przeglądach obliczenia wykonano w programie WinBugs wersja 1.4.3 (*Imperial College School of Medicine, London and Medical Research Council, Cambridge, UK*), przeznaczonym do wykonywania symulacji MCMC przy użyciu próbkowania Gibbsa.

Systematyczne wyszukiwanie badań klinicznych w przeglądzie *Szepietowski 2011* przeprowadzono do dnia 26 stycznia 2011 w takich bazach informacji medycznych jak: Pubmed, Embase oraz *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* oraz analizując piśmiennictwo odnalezionych publikacji. Natomiast w przypadku opracowania *Reich 2012* systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono pomiędzy styczniem 1995 r. a 31 października 2008 r. lipcem 2011 r. w takich bazach danych jak: Medline, Embase via Ovid; dodatkowe wyszukiwanie na przeglądy systematyczne przeprowadzono w Cochrane Library. Należy podkreślić, iż pomimo publikacji opracowania *Reich 2012* w 2012 r., data wyszukiwania jest dość odległa (niewątpliwe ograniczenie i brak nowych badań).

Metodykę przeglądu systematycznego *Szepietowski 2011* oparto na wytycznych *Cochrane Collaboration*. W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe definiujące poszukiwane interwencje: "CNTO 1275" OR ustekinumab OR stelara OR "interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody" OR "interleukin 12/23 monoclonal antibody" OR infliximab OR remicade OR adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR ((inhibitor* OR blocker* OR antagonist*) AND (TNF OR "Tumor Necrosis Factor")) oraz oceniane schorzenie: psoriasis OR psoriatic, stosując ograniczenia na badania RCT. Do analizy *Szepietowski 2011* włączano pełnotekstowe pierwotne próby kliniczne z randomizacją oceniające dostępne w Polsce leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) w porównaniu ze sobą lub z placebo, stosowane w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej w populacji osób dorosłych. Jeżeli w ramach RCT porównywano wyłącznie różne schematy dawkowania tego samego leku (bez kontroli placebo), badanie takie było wykluczane na etapie analizy tytułów i streszczeń. W ramach przeglądu systematycznego *Szepietowski 2011* uwzględniano jedynie angielskojęzyczne, niemieckojęzyczne oraz francuskojęzyczne publikacje, należy jednak nadmienić, że nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia w innym niż wymienione języku. Natomiast w przypadku publikacji *Reich 2012* włączano pełnotekstowe pierwotne próby kliniczne z randomizacją oceniające adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab oraz efalizumab (interwencja nie uwzględniona w niniejszym raporcie) w porównaniu ze sobą lub z placebo.

W omawianych opracowaniach (*Szepietowski 2011*, *Reich 2012*) analizowanym punktem końcowym była odpowiedź PASI (50, 75 lub 90%) mierzona po 10-16 tygodniach leczenia. W przypadku opracowania *Szepiatowski 2011* analizę podstawową uzupełniono o dodatkowy wariant z użyciem modelu logitowego dla odpowiedzi PASI 75 i wykonano także analizę wrażliwości. W obu przeglądach systematycznych przedstawiono proces wyszukiwania publikacji w postaci diagramu QUORUM, ponadto przedstawiono również sieć zależności wyników badań RCT.

Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych *Szepietowski 2011* oraz *Reich 2012* w zakresie efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu łuszczycy zwykłej

(plackowatej) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego (nie odnoszono się do opcji terapeutycznej uwzględnionej w opracowaniu Reich 2012 tj. efelizumabu):

- Do systematycznego przeglądu Szepietowski 2011 włączono 17 randomizowanych, wielośrodkowych prób klinicznych: ETA vs PL - *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, CONSORT (Papp 2005), Tyring 2006, van de Kerkhof 2008*; ADA vs PL - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, Gordon 2006*; INF vs PL - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010, Chaudhari 2001* oraz dla ustekinumabu - *ACCEPT (ETA vs UST)* oraz UST vs PL - *PHOENIX 1 i PHOENIX 2*. Należy podkreślić, iż w przeglądzie Szepietowski 2011 włączono próby kliniczne porównujące UST vs PL (nie włączone do niniejszego raportu z uwagi na odnalezione badanie *ACCEPT* bezpośrednio porównujące ETA vs UST). Za wyjątkiem prób klinicznych porównujących UST vs PL, *Gordon 2006* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację - $BSA \geq 5\%$), oraz *Chaudhari 2001* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację - $BSA \geq 5\%$) wszystkie wyżej wymienione próby kliniczne zostały zawarte w raporcie Instytutu Arcana i poddane analizie statystycznej.
- Do systematycznego przeglądu Reich 2012 w zakresie ocenianych w niniejszym raporcie porównań włączono następujące próby kliniczne: 1) ETA vs PL: *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, CONSORT (Papp 2005), Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, ADA vs PL - CHAMPION, REVEAL, Gordon 2006*; INF vs PL - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Chaudhari 2001* oraz dla ustekinumabu - *ACCEPT (ETA vs UST)* oraz UST vs PL - *PHOENIX 1 i PHOENIX 2*. Należy podkreślić, iż w przeglądzie Reich 2012 włączono próby kliniczne porównujące UST vs PL (nie włączone do niniejszego raportu z uwagi na odnalezione badanie *ACCEPT* bezpośrednio porównujące ETA vs UST). Za wyjątkiem prób klinicznych porównujących UST vs PL, *Gordon 2006* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację - $BSA \geq 5\%$), oraz *Chaudhari 2001* (wyłączone z raportu ze względu na nieadekwatną populację - $BSA \geq 5\%$) wszystkie wyżej wymienione próby kliniczne zostały zawarte w raporcie Instytutu Arcana i poddane analizie statystycznej.
- Do ww. przeglądów z uwagi na zakres wyszukiwania (do 2011 r. dla przeglądu Szepietowski 2011 oraz do 2008 r. w przypadku Reich 2012) nie włączono najnowszych prób klinicznych w zakresie analizowanego PICO (*Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) zawartych w raporcie Instytutu Arcana.
- Podobnie jak w przeglądzie systematycznym IA, w obu omawianych przeglądach (*Szepietowski 2011, Reich 2012*) wykazano, iż wszystkie oceniane leki biologiczne cechują się wyższą skutecznością od placebo. Największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 występuje w ramieniu infliksymabu (*Szepietowski 2011: 82%; Reich 2012: 80%*). Kolejnymi strategiami w rankingu skuteczności są: ustekinumab (*Szepietowski 2011: 73%; Reich 2012: UST 90 - 74%; UST 45 - 69%*), adalimumab (*Szepietowski 2011: 60%; Reich 2012: 58%*), etanercept 50 mg (*Szepietowski 2011: 53%; Reich 2012: 52%*), etanercept 25 mg (*Szepietowski 2011: 40%; Reich 2012: 39%*), efelizumab (*Reich 2012: 26%*) i placebo (*Szepietowski 2011: 4%; Reich 2012: 4%*).
- W związku z faktem, iż celem niniejszego raportu IA była ocena efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z infliksymabem (INF), adalimumabem (ADA),

ustekinumabem (UST) oraz placebo (PL) w analizowanej populacji pacjentów, a nie porównanie między sobą wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych, metodą wystarczającą była metoda Buchera. Zastosowanie metody Buchera pozwala na porównanie dwóch leków ze sobą, w momencie kiedy nie istnieją badania typu *head-to-head*, lecz są dostępne bezpośrednie badania ze wspólnym komparatorem. Natomiast zastosowanie techniki MTC umożliwia jednocześnie porównanie oraz uszeregowanie pod względem skuteczności dowolnej liczby interwencji, dla których istnieją różne kombinacje porównań tworzące połączoną sieć dowodów z badań RCT (niezwykle istotne np. w przypadku tworzenia wytycznych klinicznych). W związku z powyższym, możemy się jedynie odnieść do wyników metaanalizy dla poszczególnych porównań (tj. ETA vs PL, INF vs PL, ADA vs PL), które są zbliżone do wyników uzyskanych przez autorów raportu IA;

- Istotnym ograniczeniem omawianych przeglądów jest brak analizy statystycznej dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa oraz jakości życia (np. DLQI). Analiza statystyczna dla ww. punktów końcowych została przedstawiona w raporcie IA.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (2011-2012) oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Tabela 274.
Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2011-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
<p>Dommasch 2011 [16]</p> <p>Źródło finansowania: częściowo w postaci 2 grantów K23AR051125 i RC1AR0588204 pochodzących z National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases (dr Gelfand) i a National Research Service Award from the National Institute of Health (Dr Dommasch)</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia infekcji i chorób nowotworowych w czasie stosowania terapii z udziałem: etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu i innych leków biologicznych u pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 30 lipca 2009 roku</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów;</p> <p>Interwencja: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab, certolizumab;</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: infekcje, choroby nowotworowe;</p> <p>Metodyka: badania RCT (badania RCT wobec placebo), w których pacjenci otrzymywali ww. lekami kontrolowane placebo przez co najmniej 12 tyg.;</p> <p>Język: angielski</p>	<p>Włączone badania: 20 RCT (5 RCT dla ETA; szczegóły wyżej przy szczegółowym opisie przeglądu)</p> <p>Zidentyfikowano 820 potencjalnie związanych publikacji, z czego 20 prób klinicznych z łączną liczbą dorosłych pacjentów równą 6810 (5427 pts z łuszczycą zwykłą i 1383 pts z łuszczycowym zapaleniem stawów). 13 prób dotyczyło pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą plackowatą.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: nowotwory</td> </tr> <tr> <td>ETA vs kontrola</td> <td>1,61 (0,49; 5,35)</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>ADA vs kontrola</td> <td>1,73 (0,42; 7,09)</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>INF vs kontrola</td> <td>0,99 (0,25; 3,88)</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">1,48 (0,71; 3,09)*, p = 0,91</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: infekcje</td> </tr> <tr> <td>ETA vs kontrola</td> <td>1,14 (0,92; 1,40)</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>ADA vs kontrola</td> <td>1,23 (1,00; 1,50)</td> <td>0,29</td> </tr> <tr> <td>INF vs kontrola</td> <td>1,15 (0,91; 1,45)</td> <td>0,52</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">1,18 (1,05; 1,33)*, p = 0,19</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik metaanalizy dla wszystkich analizowanych leków: ETA, ADA, INF, certolizumab oraz golimumab</p> <p>Wnioski: ogólnie wykazano pozytywny profil korzyści do ryzyka odnośnie stosowania analizowanych interwencji u dorosłych z łuszczycą w krótkim okresie obserwacji, lecz istnieje potrzeba długookresowych badań w celu wykazania pełnego profilu występowania nowotworów i poważnych infekcji związanych z przewlekłą terapią biologiczną.</p>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: nowotwory			ETA vs kontrola	1,61 (0,49; 5,35)	0,31	ADA vs kontrola	1,73 (0,42; 7,09)	0,71	INF vs kontrola	0,99 (0,25; 3,88)	0,76	1,48 (0,71; 3,09)*, p = 0,91			Punkt końcowy: infekcje			ETA vs kontrola	1,14 (0,92; 1,40)	0,08	ADA vs kontrola	1,23 (1,00; 1,50)	0,29	INF vs kontrola	1,15 (0,91; 1,45)	0,52	1,18 (1,05; 1,33)*, p = 0,19		
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																																		
Punkt końcowy: nowotwory																																				
ETA vs kontrola	1,61 (0,49; 5,35)	0,31																																		
ADA vs kontrola	1,73 (0,42; 7,09)	0,71																																		
INF vs kontrola	0,99 (0,25; 3,88)	0,76																																		
1,48 (0,71; 3,09)*, p = 0,91																																				
Punkt końcowy: infekcje																																				
ETA vs kontrola	1,14 (0,92; 1,40)	0,08																																		
ADA vs kontrola	1,23 (1,00; 1,50)	0,29																																		
INF vs kontrola	1,15 (0,91; 1,45)	0,52																																		
1,18 (1,05; 1,33)*, p = 0,19																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Ryan 2011 [17]</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena zależności między terapią lekami biologicznymi a występowaniem poważnych zdarzeń związanych z układem naczyniowo-sercowym (MACEs) u chorych z łuszczycą;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2010 r.; aktualizacja wyszukiwania w maju 2011 r.</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) dla których dostępne były dane dotyczące występowania MACEs;</p> <p>Interwencja: etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab, briakinumab;</p> <p>Komparatory: placebo oraz ww. interwencje</p> <p>Punkty końcowe: MACEs;</p> <p>Metodyka: Badania RCT II i III fazy (badania RCT wobec placebo, podwójnie zaślepienie, monoterapie);</p> <p>Kryteria wyłączenia: łuszczycowe zapalenie stawów</p>	<p>Włączone badania: 22 RCT (8 RCT dla ETA; szczegóły wyżej przy opisie przeglądu)</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RD MACEs (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TNF α* vs PL</td> <td>-0,0005 (-0,01; 0,009)</td> <td>0,94</td> </tr> <tr> <td>UST vs PL</td> <td>0,01 (-0,01; 0,03)</td> <td>0,34</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik metaanalizy dla wszystkich analizowanych leków: ETA, ADA, INF</p> <p>Wnioski: odnotowano wyłącznie 1 przypadek MACE w grupie adalimumabu. Przeprowadzona metaanaliza porównująca leki biologiczne z placebo nie wykazała znamienych statystycznie różnic w częstości występowania MACE. Analizowane terapie nie zwiększają ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym.</p>	Porównywane leki	RD MACEs (95% CI)	Wartość p	TNF α* vs PL	-0,0005 (-0,01; 0,009)	0,94	UST vs PL	0,01 (-0,01; 0,03)	0,34												
Porównywane leki	RD MACEs (95% CI)	Wartość p																						
TNF α* vs PL	-0,0005 (-0,01; 0,009)	0,94																						
UST vs PL	0,01 (-0,01; 0,03)	0,34																						
<p>Szepietowski 2011 [18]</p> <p>Źródło finansowania: Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych w Polsce u chorych z łuszczycą plackowatą;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą (w tym również meta analiza sieciowa MTC);</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 26 stycznia 2011 r.</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego;</p> <p>Interwencja: etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab;</p> <p>Komparatory: adalimumab, etanercept, infliksymab, placebo;</p> <p>Punkty końcowe: PASI 50, PASI 75, PASI 90;</p> <p>Metodyka: Badania RCT II i III fazy (pełno tekstowe próby kliniczne z randomizacją);</p> <p>Język: angielski, niemiecki, francuski</p>	<p>Włączone badania: 17 RCT (6 RCT dla ETA; szczegóły wyżej przy opisie przeglądu)</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RB* dla PASI 75 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ETA 50 mg vs.</td> <td>vs. INF</td> <td>0,65 (0,54; 0,77)</td> </tr> <tr> <td>vs. ADA</td> <td>0,89 (0,72; 1,10)</td> </tr> <tr> <td>vs. UST</td> <td>0,73 (0,60; 0,85)</td> </tr> <tr> <td>vs. PL</td> <td>12,71 (10,42; 15,23)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ETA 25 mg vs.</td> <td>vs. INF</td> <td>0,49 (0,38; 0,62)</td> </tr> <tr> <td>vs. ADA</td> <td>0,67 (0,51; 0,88)</td> </tr> <tr> <td>vs. UST</td> <td>0,55 (0,42; 0,68)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>vs. PL</td> <td>9,55 (7,36; 11,97)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik metaanalizy sieciowej dla porównania w parach leków biologicznych</p> <p>Wnioski: Leki biologiczne cechują się wysoką skutecznością w zakresie poprawy wskaźnika PASI po 10-16 tyg. leczenia. Wszystkie oceniane leki biologiczne cechują się wyższą skutecznością od placebo. Największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 występuje w ramieniu infliksymabu.</p>	Porównywane leki	RB* dla PASI 75 (95% CI)	ETA 50 mg vs.	vs. INF	0,65 (0,54; 0,77)	vs. ADA	0,89 (0,72; 1,10)	vs. UST	0,73 (0,60; 0,85)	vs. PL	12,71 (10,42; 15,23)	ETA 25 mg vs.	vs. INF	0,49 (0,38; 0,62)	vs. ADA	0,67 (0,51; 0,88)	vs. UST	0,55 (0,42; 0,68)		vs. PL	9,55 (7,36; 11,97)
Porównywane leki	RB* dla PASI 75 (95% CI)																							
ETA 50 mg vs.	vs. INF	0,65 (0,54; 0,77)																						
	vs. ADA	0,89 (0,72; 1,10)																						
	vs. UST	0,73 (0,60; 0,85)																						
	vs. PL	12,71 (10,42; 15,23)																						
ETA 25 mg vs.	vs. INF	0,49 (0,38; 0,62)																						
	vs. ADA	0,67 (0,51; 0,88)																						
	vs. UST	0,55 (0,42; 0,68)																						
	vs. PL	9,55 (7,36; 11,97)																						
<p>Reich 2012 [19]</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej leków</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą;</p>	<p>Włączone badania: 20, 19 RTC do metaanalizy (6 RCT dla ETA; szczegóły powyżej przy opisie przeglądu)</p>																					

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																
<p>Źródło finansowania: Janssen-Cilag</p>	<p>biologicznych w leczeniu łuszczycy; Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta analizą (w tym również meta analiza sieciowa MTC); Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1995 do 31 października 2008</p>	<p>Interwencja: etanercept, adalimumab, efalizumab, ustekinumab, infliksymab; Komparatory: placebo oraz etanercept Punkty końcowe: PASI 75, DLQI; Metodyka: prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez; Metodyka: badania RCT: angielski lub niemiecki</p>	<p>Wyniki dla PASI 75:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>Średnie % PASI 75 (95% CI)</th> <th>RB (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ETA 25 mg vs PL</td> <td>39 (30; 48)</td> <td>10,9 (8,6 (13,7)</td> </tr> <tr> <td>ETA 50 mg vs PL</td> <td>52 (45; 59)</td> <td>14,7 (12,5; 17,1)</td> </tr> <tr> <td>INF vs PL</td> <td>80 (70; 80)</td> <td>22,6 (19,3; 26,5)</td> </tr> <tr> <td>ADA vs PL</td> <td>58 (49; 68)</td> <td>16,5 (13,7; 19,8)</td> </tr> <tr> <td>UST 45 vs PL</td> <td>69 (62; 75)</td> <td>19,5 (16,8; 22,6)</td> </tr> <tr> <td>UST 90 vs PL</td> <td>74 (68-80)</td> <td>20,9 (18,1; 24,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Największa skuteczność kliniczną w ocenie PASI 75 po 10-16 tyg. leczenia uzyskał infliksymab, potem ustekinumab (dla obu dawek), adalimumab i etanercept. Włączone badania: 27, 7 RTC do metaanalizy (4 RCT dla ETA; szczegóły powyżej przy opisie przeglądu) Wyniki dla PASI 75 po 24 tyg.:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane interwencje</th> <th>RD dla PASI 75 (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ETA 50 vs PL</td> <td>0,62 (0,52; 0,72)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x25 vs PL</td> <td>0,45 (0,34; 0,56)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x50 vs PL</td> <td>0,56 (0,49; 0,62)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>INF vs PL</td> <td>0,78 (0,72; 0,83)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>UST 90 vs PL</td> <td>0,77 (0,71; 0,83)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>UST 45 vs PL</td> <td>0,70 (0,64; 0,77)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>ADA vs PL</td> <td>0,60 (0,45; 0,74)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x50 » 2x25*</td> <td>0,50 (0,42; 0,57)</td> <td>p <0,00001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ETA 2x50 przez pierwsze 12 tyg., potem do 24. tyg. ETA 2x25 Wnioski: Największa skuteczność kliniczna w ocenie PASI 75 po 24 tyg. leczenia w porównaniu z placebo uzyskał infliksymab, potem ustekinumab (dla obu dawek). Etanercept i adalimumab wobec placebo wykazywały relatywnie mniejszą skuteczność w ocenie PASI 75.</p>	Porównywane leki	Średnie % PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI)	ETA 25 mg vs PL	39 (30; 48)	10,9 (8,6 (13,7)	ETA 50 mg vs PL	52 (45; 59)	14,7 (12,5; 17,1)	INF vs PL	80 (70; 80)	22,6 (19,3; 26,5)	ADA vs PL	58 (49; 68)	16,5 (13,7; 19,8)	UST 45 vs PL	69 (62; 75)	19,5 (16,8; 22,6)	UST 90 vs PL	74 (68-80)	20,9 (18,1; 24,0)	Porównywane interwencje	RD dla PASI 75 (95% CI)	Wartość p	ETA 50 vs PL	0,62 (0,52; 0,72)	p <0,00001	ETA 2x25 vs PL	0,45 (0,34; 0,56)	p <0,00001	ETA 2x50 vs PL	0,56 (0,49; 0,62)	p <0,00001	INF vs PL	0,78 (0,72; 0,83)	p <0,00001	UST 90 vs PL	0,77 (0,71; 0,83)	p <0,00001	UST 45 vs PL	0,70 (0,64; 0,77)	p <0,00001	ADA vs PL	0,60 (0,45; 0,74)	p <0,00001	ETA 2x50 » 2x25*	0,50 (0,42; 0,57)	p <0,00001
Porównywane leki	Średnie % PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI)																																																	
ETA 25 mg vs PL	39 (30; 48)	10,9 (8,6 (13,7)																																																	
ETA 50 mg vs PL	52 (45; 59)	14,7 (12,5; 17,1)																																																	
INF vs PL	80 (70; 80)	22,6 (19,3; 26,5)																																																	
ADA vs PL	58 (49; 68)	16,5 (13,7; 19,8)																																																	
UST 45 vs PL	69 (62; 75)	19,5 (16,8; 22,6)																																																	
UST 90 vs PL	74 (68-80)	20,9 (18,1; 24,0)																																																	
Porównywane interwencje	RD dla PASI 75 (95% CI)	Wartość p																																																	
ETA 50 vs PL	0,62 (0,52; 0,72)	p <0,00001																																																	
ETA 2x25 vs PL	0,45 (0,34; 0,56)	p <0,00001																																																	
ETA 2x50 vs PL	0,56 (0,49; 0,62)	p <0,00001																																																	
INF vs PL	0,78 (0,72; 0,83)	p <0,00001																																																	
UST 90 vs PL	0,77 (0,71; 0,83)	p <0,00001																																																	
UST 45 vs PL	0,70 (0,64; 0,77)	p <0,00001																																																	
ADA vs PL	0,60 (0,45; 0,74)	p <0,00001																																																	
ETA 2x50 » 2x25*	0,50 (0,42; 0,57)	p <0,00001																																																	
<p>Lucka 2012 [20]</p> <p>Źródło finansowania: Biogen Idec, Wyeth Pharma</p>	<p>Cel: ocena długoterminowej efektywności klinicznej dostępnych leków biologicznych i niebiologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego; Synteza wyników: przegląd syntetyczny z meta analizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od maja 2005 do lipca 2011</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą; Interwencja: acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacet, etanercept, ustekinumab, infliksymab; Komparatory: placebo; Punkty końcowe: PASI 75, DLQI; Metodyka: prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez; Język: angielski lub niemiecki</p>																																																	

14. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację mają stanowić dzieci, młodzież i dorośli pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie¹³ lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, retinoidy metotreksat lub PUVA. Wybrana populacja jest zgodna z ChPL [2] [REDACTED]

[REDACTED] W niniejszej analizie badaną populację stanowili pacjenci powyżej 18 roku życia, populacja pacjentów od 6. do 18. roku życia stanowi przedmiot odrębnej analizy [4].

Pomimo określenia populacji docelowej jako: pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą, w analizie uwzględniono badania w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. [REDACTED]

Pomimo różnej nomenklatury, populacja objęta analizowanymi badaniami klinicznymi odpowiada populacji docelowej przedstawionej we wniosku refundacyjnym.

Z analizy wykluczono, zatem te badania, w których oceniano pacjentów: poniżej 18 r.ż. (pacjenci pediatryczni), ze wskaźnikami PASI < 10, DLQI < 10 oraz BSA < 10, pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów czy zeszywniającym zapaleniem stawów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Enbrel® [2], etanercept w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) podawany jest 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 pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie. W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały etanercept w dawce innej niż określonej w ChPL (np. 10 mg lub 25 mg raz w tygodniu) oraz uwzględniały okres leczenia krótszy niż 12 tygodni zostały wykluczone z niniejszej analizy.

¹³ Zgodnie z ChPL dla leku Enbrel®, 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.

Dodatkowo, z analizy głównej wyłączono badania: bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*) oraz eksperymenty, w których liczba pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych była mniejsza niż 15 osób. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego do dn. 23-07-2012 r. odnaleziono 16 badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. Jedynie w przypadku porównania etanerceptu z placebo (leczenie standardowe) oraz etanerceptu z ustekinumabem odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem oraz etanerceptu z infliksymabem z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ww. interwencje, koniecznym było przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera. W związku z powyższym, do analizy bezpośredniej włączono łącznie 8 badań, z czego 7 badań włączono do porównania ETA vs PL, a jedno do porównania ETA vs UST, natomiast do analizy pośredniej włączono łącznie 7 prób klinicznych, z czego do porównania ADA vs PL oraz INF vs PL włączono odpowiednio 3 i 4 badania.

Między badaniami odnotowano nieznaczące różnice dotyczące okresu obserwacji. Różnice te dotyczą nie tylko różnic w obrębie jednego porównania, ale również w przypadku przeprowadzonych porównań pośrednich. Z tego też względu, autorzy niniejszego raportu w przypadku analizy skuteczności zdecydowali się na przeprowadzenie osobnej agregacji danych dla krótkiego okresu obserwacji mieszczącego się w zakresie od: 10 tyg. (INF vs PL) przez 12 tyg. (ETA vs PL, ETA vs UST) do tygodnia 16. (ADA vs PL) oraz osobnej analizy statystycznej dla długiego okresu obserwacji: 24 tyg. (ETA vs PL, INF vs PL, ADA vs PL). Natomiast w przypadku punktów końcowych z zakresu analizy bezpieczeństwa przeprowadzono jedną, wspólną metaanalizę bez względu na zastosowany okres obserwacji (łącznie dla krótkiego oraz długiego okresu obserwacji).

Należy jednak pamiętać, że niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się po upływie wyżej wymienionego okresu. Istnieje, zatem konieczność uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa o próby kliniczne z dłuższym okresem obserwacji. W związku z powyższym, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono poza badaniami RCT, również eksperymenty IV fazy (efektywność praktyczna) uwzględniające najczęściej tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają

pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

Największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej. 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 [6] wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

W przypadku niniejszego opracowania, celem zmniejszenia heterogeniczności między poszczególnymi eksperymentami, metaanalizy przeprowadzane zostały z uwzględnieniem okresów obserwacji. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą zwykłą (plackowatą) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w projekcie programu lekowego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania etanerceptu był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności etanerceptu dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

14.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [7] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02*

corr. London, 18 Listopad 2004. Data for coming into operations: June 2005) [8] efektywność danej interwencji w leczeniu łuszczycy powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą takich narzędzi jak: wizualna ocena zmian skórnych czy obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA; ocena nasilenia choroby mierzona w skali PGA; wskaźnika stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI. Inne punkty końcowe brane pod uwagę w ww. wytycznych dotyczą m.in.: jakości życia pacjenta mierzonej za pomocą skal: DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz PDI (ang. *Psoriasis Disability Index*). Powyższe informacje potwierdza opinia polskiej grupy 99 lekarzy z oddziałów dermatologicznych (61 specjalistów i 38 rezydentów). Przeprowadzone badanie ankietowe oceniające postawy lekarzy w leczeniu łuszczycy zwykłej w codziennej praktyce lekarskiej wykazało, iż zdecydowana większość ankietowanych (83,8%) za główny parametr do oceny nasilenia łuszczycy przyjmowała skalę PASI. Dodatkowo, ponad połowa (54,5%) korzystała również z samooceny ciężkości choroby (54,5%). Stosunkowo rzadko oceniano subiektywny wpływ choroby na pacjenta (21,2%) [9].

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe dane i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 90, PASI 75, PASI 50), globalna ocena nasilenia choroby określona przez lekarza (odpowiedź w skali PGA), globalna ocena nasilenia choroby określona przez pacjenta (odpowiedź w skali PtGA), ocena świadku skóry przez pacjenta, obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA, jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariuszy: DLQI, SF-36, ocena skuteczności leczenia w skalach: HAM-D, FACIT-F, BDI, rezygnacje z leczenia, działania niepożądane. Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinie ekspertów medycznych z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania ETA vs PL (*van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012* – tylko skuteczność) oraz ETA vs UST (*ACCEPT*) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana. Zachowanie analizy ITT sprawia, iż przeprowadzona analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (zachowanie istoty randomizacji = równomierny rozkład czynników zakłócających tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, wykształcenie etc.). Natomiast w przypadku badań: *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006* oraz *Bagel 2012* (tylko bezpieczeństwo) włączonych do porównania ETA vs PL wyniki efektywności klinicznej przedstawiono w oparciu o zmodyfikowaną analizę ITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Analiza ta może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji (niższa wiarygodność wewnętrzna z uwagi zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższa wiarygodność zewnętrzna, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową).

Podobną sytuację obserwujemy w przypadku porównania adalimumabu z placebo. We wszystkich badaniach włączonych do ww. porównania dla większości analizowanych punktów końcowych analiza ITT została zachowana (*CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*). Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenia w skali PtGA (*REVEAL*) oraz ocena jakości życia w skali

DLQI (*REVEAL*). Dodatkowo, analiza bezpieczeństwa zawarta w próbie *CHAMPION* została przedstawiona na populację mITT (*modified intention-to-treat*).

Z kolei przypadku porównania infliksymabu z placebo analiza ITT została zachowana w przypadku następujących badań oraz punktów końcowych: badanie *SPIRIT* (wszystkie punkty końcowe z zakresu skuteczności), eksperymenty *EXPRESS* oraz *EXPRESS II* (dla 10-tygodniowego okresu leczenia: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90, ocena jakości życia w skali DLQI), próba kliniczna *Torii 2010* (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA oraz punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa do 14 tyg. obserwacji). 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.

Podsumowując, można stwierdzić, iż w przypadku badań z wykorzystaniem interwencji alternatywnych (ADA vs PL oraz INF vs PL) autorzy w analizie skuteczności zachowali analizę ITT. W przypadku analizy bezpieczeństwa zachowano zmodyfikowaną analizę ITT w badaniach z użyciem adalimumabu, natomiast w przypadku eksperymentów z infliksymabem w opracowaniach nie zachowano założeń analizy ITT.

Dodatkowo, wielu autorów włączonych prób klinicznych wykorzystywało zasadę LOCF (*last observation carried forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja).

Istotnym jest fakt, iż w przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych.

Według polskich wytycznych skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej należy oceniać między 12, a 16 tygodniem w zależności od zastosowanego leku (w 12 tyg. dla ETA, w 16 tyg. dla ADA, w 14 tyg. dla INF oraz w 16 tyg. dla UST). W przypadku braku zadowalającej poprawy klinicznej stanu pacjenta (zmniejszenie wartości PASI o 75% względem wartości przed rozpoczęciem terapii lub zmniejszenie wskaźnika PASI o 50 - 75%, gdy równocześnie występuje pogorszenie jakości życia ocenionej w skali DLQI tj. obniżenie o min. 5 punktów) należy przerwać leczenie.

W niniejszym przeglądzie zastosowano następujące okresy obserwacji: 1) ETA vs PL: wyniki zostały przedstawione zarówno dla 12-, jak i 24-tygodniowego okresu leczenia (zgodność z wytycznymi oraz ChPL); 2) ETA vs UST: wyniki przedstawiono jedynie dla 12-tygodniowego okresu obserwacji (zbyt krótki okres obserwacji); 3) ADA vs PL: wyniki przedstawiono dla 16- i 24-tygodniowego okresu obserwacji (zgodność z wytycznymi oraz ChPL); 4) INF vs PL: wyniki dla 10-, 14- i 24-tygodniowego okresu obserwacji (zgodność z wytycznymi oraz ChPL). Zbyt krótkie okresy obserwacji oraz leczenia zastosowanych interwencji mogą wpłynąć na jakość otrzymanych wyników.

Kwestią, która może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu jest stosowanie przez pacjentów leków dodatkowych. Jedynie w trzech próbach klinicznych tj. *ACCEPT*, *Strober 2011* oraz *Gottlieb 2011* autorzy nie zamieścili informacji o lekach

dozwolonych/zabronionych w czasie trwania terapii. W pozostałych badaniach oceniających efektywność kliniczną etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w czasie trwania obserwacji dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów (miejscowo) na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy. Ponadto dozwolone było stosowanie szamponów opartych na dziegciu (Gottlieb 2003), preparatów zawierających smołę oraz emulsje niesteroidowe (Papp 2005).

Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż zastosowane leczenie miejscowe u pacjentów z łuszczycą zwykłą jest standardową praktyką kliniczną i w związku z tym nie wpływa na wypaczenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. Jedynie brak informacji na temat ww. leczenia dodatkowego może wpłynąć na otrzymane wyniki i spowodować ich niedoszacowanie.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej.

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniach: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *CHAMPION*. W próbach klinicznych *Leonardi 2003* oraz *CHAMPION* 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. W przypadku pozostałych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). 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.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ na jakość otrzymanych wyników są różne definicje punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa (definicje analizowanych działań niepożądanych).

Ograniczeniem wyników z próby klinicznej *ACCEPT* jest brak podwójnego zaślepienia oraz zastosowanie ustalonych dawek 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.

Obecność powyższych heterogeniczności ma szczególne znaczenie w przypadku porównań pośrednich (ETA vs ADA oraz ETA vs INF) mających głównie charakter porównań obserwacyjnych. A zatem wyniki uzyskane z analizy pośredniej należy interpretować z dużą ostrożnością.

15. Dyskusja

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Enbrel® (etanercept) nie zastosowano limitów dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów zastosowano jedynie limit w postaci jednostki chorobowej tj.: łuszczycy zwykła (plackowata). W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego, niezależnie przez 2 osoby, do dn. 23 lipca 2012. odnaleziono 16 badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. W przypadku porównania etanerceptu z placebo (leczenie standardowe) oraz etanerceptu z ustekinumabem odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem oraz etanerceptu z infliksymabem nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Autorzy opracowania zdecydowali się wykonać analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie celem odnalezienia badań pierwotnych z adalimumabem i infliksymabem.

Do analizy bezpośredniej włączono łącznie 9 badań, z czego 8 badań włączono do porównania ETA vs PL (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*), a jedno badanie do porównania ETA vs UST (*ACCEPT*). Do analizy pośredniej włączono łącznie 7 prób klinicznych, z czego do porównania ADA vs PL włączono 3 eksperymenty (*CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*), a do porównania INF vs PL włączono 4 badania (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*).

15.2. Wybór komparatora

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić dorośli pacjenci z rozpoznaniem z ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) (PASI > 10 pkt., DLQI > 10 pkt., BSA > 10%), którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat, retinoidy lub PUVA. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [2].

Populacja pacjentów od 6 do 18 roku życia, również uwzględniona w ww. projekcie programu lekowego, stanowi przedmiot odrębnej analizy efektywności klinicznej.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012, ACCEPT, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Należy jednak podkreślić, iż w 5 próbach klinicznych (*Gottlieb 2003, Strober 2011, Gottlieb 2011, ACCEPT, Bagel 2012*) nie przedstawiono wyjściowych danych dotyczących jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI.

Dokonując analizy statystycznej, w przypadku oceny skuteczności klinicznej, wyniki przedstawiono osobno dla krótkiego (12 tygodni) oraz długiego (24 tygodnie) okresu obserwacji. Dostępność danych umożliwiła przeprowadzenie metaanalizy (ETA vs PL) wyników tylko dla krótkiego okresu leczenia (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*), natomiast rezultaty uzyskane po 24 tygodniach terapii pochodzą z analizy pojedynczego badania (*Gottlieb 2003*). Z kolei w przypadku analizy bezpieczeństwa, agregację danych przeprowadzano niezależnie od różnic w okresach obserwacji (łącznie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji). Ponadto podczas dokonywania agregacji danych przeprowadzono trzy odrębne analizy statystyczne w zależności od zastosowanego schematu dawkowania: jedną dla dawki 2 x 25 mg/tydz. do której włączono badania – *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005* oraz *Tyring 2006*, drugą dla dawki 2 x 50 mg/tydz. (*Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz trzecią dla dawki 1 x 50 mg/tydz. (*van de Kerkhof 2008*).

Analiza dla porównania ETA z UST została przedstawiona jedynie dla 12-tygodniowego okresu obserwacji (*ACCEPT*).

W przypadku analizy statystycznej dla komparatorów uwzględniono następujące okresy obserwacji: 1) infliksymab: 10 tygodni (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*), 14 tygodni (ocena bezpieczeństwa: *EXPRESS, Torii 2010*) oraz 24 tygodnie (*EXPRESS II*); 2) adalimumab: 16 tygodni (*CHAMPION, REVEAL*) oraz 24 tygodnie (*Asahina 2010*).

Czasy obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych w większości przypadków uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia *European Medicines Agency* zawarte w dokumencie: „*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*” [8] oraz opinie ekspertów medycznych z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonych próbach klinicznych analizowano takie punkty końcowe jak: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI, ocena nasilenia choroby mierzona w skali PGA oraz w skali sPGA, ocena świądu skóry przez pacjenta, obszar zajętej powierzchni ciała, jakość życia oraz działania niepożądane.

Długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji (przeprowadzona statystyczna agregacja danych) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012, ACCEPT, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*) oznaczone były numerem II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii. Jedynie w próbie klinicznej *ACCEPT* nie zastosowano podwójnego maskowania próby. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia błędu w eksperymencie zastosowano zaślepienie do końca trwania badania względem całego personelu medycznego, z wyjątkiem osób przygotowujących i rozdzielających badane leki.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Jedynie badanie *ACCEPT* otrzymało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na nie zastosowanie podwójnego maskowania próby. Pozostałe próby kliniczne charakteryzowały się wysoką lub bardzo wysoką wiarygodnością i otrzymały po 4 (*Leonardi 2003, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Asahina 2010, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*) lub 5 punktów w skali Jadad (*Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2012, SPIRIT, CHAMPION, REVEAL*).

Obniżona wiarygodność kilku badań w niewielkim stopniu może doprowadzić do wystąpienia błędu systematycznego wypaczającego otrzymane wyniki.

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniach: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *CHAMPION*. W próbach klinicznych *Leonardi 2003* oraz *CHAMPION* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji). Natomiast w eksperymencie *Gottlieb 2003* zastosowana procedura przebiegała poza miejscem włączania pacjentów do badania i została przeprowadzona przez niezależny ośrodek. W przypadku pozostałych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Wyniki dla większości uwzględnionych w analizie punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (szczegółowe dane dotyczące protokołu ITT przedstawiono w rozdziale 14.1).

15.5. Dyskusja z innymi przeglądami systematycznymi

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 13 („Wyniki przeglądu innych systematycznych badań wtórnych”).

15.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono próbę kliniczną *PRESTA* fazy III przedstawioną wcześniej w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, która nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy (wg PICO): brak poszukiwanego komparatora. Jednakże ze względu na fakt, iż badanie to zawiera istotne z klinicznego punktu widzenia dane dotyczące efektywności etanerceptu podawanego w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu oraz w dawce 50 mg raz w tygodniu zostało włączone do dyskusji niniejszego raportu.

15.6.1. *PRESTA* [18, 19]

Autorzy niniejszego raportu odnaleźli 1 pierwotne, wieloośrodkowe badanie kliniczne *PRESTA* (*podtyp II A*), w którym bezpośrednio porównywano dwie dawki etanerceptu (ETA 2x50 vs ETA 50) w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwykłą plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego oraz łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA).

Włączone do analizy badanie fazy III jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 275.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (PRESTA)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie	ITT
PRESTA (II A)	Sterry 2010 Prinz 2011	98	(+)	(+2)*	nie zachowana [^]

* Przez pierwsze 12 tygodni badanie podwójnie zaślepienie, przez kolejne 12 tyg. badanie typu *open-label*

[^] Populacja pacjentów, która przyjęła 1 dawkę leku (mITT)

Do analizowanego badania włączono pacjentów powyżej 18 roku życia z aktywną, klinicznie stabilną łuszczycą plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wskaźnik BSA $\geq 10\%$, a liczba punktów skali PGA wynosiła, co najmniej 3. Dodatkowym kryterium włączenia do badania była aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów oceniona przez reumatologa (≥ 2 opuchnięte stawy, ≥ 2 tkliwe lub bolące stawy; ból stawu włączając aksjalny przez ≥ 3 m-ce przed włączeniem do badania oraz ujemny czynnik reumatoidalny w surowicy w okresie 6 m-cy przed wizytą) jak również negatywny wynik testu ciążyowego u pacjentek oraz stosowanie środków antykoncepcyjnych przez cały okres trwania badania. Szczegółowe dane dotyczące kryteriów wyłączenia opisano w części raportu dotyczącej dodatkowej oceny bezpieczeństwa (rozdział 9.5.1.2).

Charakterystykę wyjściową uczestników analizowanego badania przedstawiono poniżej.

Tabela 276.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (PRESTA)

Parametr	PRESTA (II A)	
	ETA 2x50/ETA 50	ETA 50
Liczebność populacji, N*	379	373
Liczba mężczyzn, n (%)	243 (64,1)	230 (62)
Średni wiek w latach (SD)	46,1 (11,4)	46,9 (11,4)
Średni wskaźnik masy ciała w kg/m ² (SD)	27,5 (5,1)1	28,4 (5,7)
Średni czas trwania łuszczycy plackowatej w latach (SD)	19,3 (11,9)	18,6 (11,4)
Średni czas trwania łuszczycowego zapalenia stawów (PsA) w latach (SD)	7,0 (7,2)	7,1 (7,1)
Średnia liczba punktów w skali PGA (SD)	3,60 (0,67)	3,61 (0,66)
Średnia liczba punktów w skali PASI (SD)	19,8 (10,8)	19,0 (9,8)
Średnia liczba obrzękniętych stawów (SD)	12,0 (14,9)	12,9 (15,1)
Średnia liczba bolesnych stawów (SD)	19,1 (17,8)	19,3 (17,7)
Średnia wartość BSA (zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi) w %, (SD)	31,3 (22,2)	30,3 (22,2)
Średnia liczba punktów w skali EQ-SD VAS (SD)	55,3 (21,0)	55,8 (20,5)

Parametr		PRESTA (II A)	
		ETA 2x50/ETA 50	ETA 50
Liczba i odsetki pacjentów, stosujących wcześniej następujące terapie, n (%)	Leczenie układowe [^]	163 (43,2)	182 (48,8)
	Metotreksat	120 (31,8)	150 (40,2)
	Leczenie miejscowe ^{^^}	260 (69,0)	235 (63,0)
	Miejscowo stożowane kortykosteroidy	218 (57,8)	183 (49,1)

*Populacja pacjentów, która przyjęła 1 dawkę leku (mITT)

[^] Metotreksat, acitretyna, alefacept, cyklosporyna, efalizumab lub fumaran

^{^^} Steroidy, analogi witaminy A i D, cygnolina

Do eksperymentu PRESTA włączono łącznie 754 pacjentów, z czego 752 chorych przyjęło pierwszą dawkę leku (ETA 2x50: 379 pts vs ETA 50: 373 pts). Analizowana próba kliniczna była eksperymentem, w którym przez pierwsze 12 tygodni leczenia zastosowano podwójne maskowanie (*double-blind*), a przez kolejne 12 tyg. pacjenci uczestniczyli w fazie *open-label*.

Początkowo przez 12 tygodni okresu *double-blind* pacjenci zostali na drodze randomizacji przypisani do dwóch grup terapeutycznych: 1) etanercept podawany podskórnie w dawce 50 mg 2 x tyg. (ETA 2x50): 379 pts; 2) etanercept podawany w dawce 50 mg 1 x tyg. łącznie z iniekcją placebo celem zachowania maskowania (ETA 50): 373 pts. Przez kolejne 12 tyg. fazy *open-label* wszyscy pacjenci w obu grupach otrzymywali etanercept w dawce 50 mg 1 x tyg. (ETA 50). Pacjenci, u których nie odnotowano poprawy względem wyjściowego PGA do 12 tyg. zostali usunięci z badania chyba, że badacz odnotował poprawę objawów związanych ze stawami. Leki były podawane na drodze iniekcji podskórnych.

Poniżej zostaną zaprezentowane jedynie wyniki dotyczące analizy skuteczności punktów końcowych oceniających wpływ zastosowanego leczenia na analizowaną jednostkę chorobową tj. łuszczycę zwykłą (PGA, PASI 75 oraz jakość życia w skali EQ-5D) dla dwóch okresów obserwacji: 12 i 24 tygodnie. W analizie nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących oceny stanu poprawy łuszczycowego zapalenia stawów.

Szczegółowe dane dotyczące omawianych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 277.

Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w skali PGA 0/1 oraz PASI 75 dla 12- i 24-tyg. okresu obserwacji (PRESTA)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna, p
PRESTA (II A)	Odpowiedź w skali PGA*	ETA 2x50/ETA 50	12 tyg.	379	176 (46)	p < 0,001
		ETA 50		373	119 (32)	
		ETA 2x50/ETA 50	24 tyg.	379	214 (56%)	p = 0,104

	PASI 75	ETA 50	12 tyg.	373	187 (50)	p < 0,001
		ETA 2x50/ ETA 50		377	207 (54,9)	
		ETA 50	24 tyg.	371	135 (36,4)	
		ETA 2x50/ ETA 50		377	265 (70,3)	
		ETA 50		371	231 (62,3)	

* Ocenianym punktem końcowym jest odsetek pacjentów, którzy uzyskali 0 punktów (*cleared disease* = brak oznak choroby) lub maksymalnie 1 punkt (*almost clear* = zmiany w niewielkim stopniu);

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż po 12 tygodniach leczenia odnotowano statystycznie większą poprawę w ocenie odpowiedzi PGA oraz PASI 75 w grupie pacjentów otrzymujących etanercept w dawce 2x50 mg/tydz. w porównaniu do grupy otrzymującej etanercept w dawce 50 mg/tydz. Natomiast dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Należy podkreślić, iż odsetki pacjentów zarówno z grupy niższej, jak również wyższej dawki Etanercept dla obu analizowanych okresów obserwacji były wysokie.

W tabeli poniżej zaprezentowano procentową poprawę liczby punktów względem wartości wyjściowych w skali PGA oraz PASI.

Tabela 278.
Procentowa poprawa liczby punktów względem wartości wyjściowych w skali PGA oraz PASI (PRESTA)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	Procentowa poprawa liczby punktów względem wartości wyjściowych	Istotność statystyczna, p
PRESTA (II A)	PGA	ETA 2x50/ ETA 50	12 tyg.	51,4%	p < 0,001
		ETA 50		44,2%	
		ETA 2x50/ ETA 50	24 tyg.	58,5%	
		ETA 50		55,2%	
	PASI	ETA 2x50/ ETA 50	12 tyg.	71%	p < 0,001
		ETA 50		62%	
		ETA 2x50/ ETA 50	24 tyg.	78%	
		ETA 50		74%	

Z danych przedstawionych powyżej, można wnioskować, iż dla 12-tygodniowego okresu leczenia wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść grupy otrzymującej wyższą dawkę etanerceptu

zarówno dla procentowej poprawy w skali PGA ($p < 0,001$), jak również procentowej poprawy w skali PASI ($p < 0,001$). Po 12-tygodniowym okresie leczenia odnotowano 51,4% poprawę w skali PGA w grupie etanerceptu podawanego w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu w porównaniu do 44,2% w grupie ETA 50. Dla analizowanych okresów obserwacji wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła procentowa poprawa stanu skóry zgodnie z kryteriami *Psoriasis Area and Severity Index*, odnotowano w grupie pacjentów leczonych etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (71% dla 12 tyg. oraz 78% dla 24-tyg.) w porównaniu do grupy przyjmującej ETA 50 (62% dla 12 tyg. oraz 74% dla 24-tyg.).

Szczegółowe dane dotyczące oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS przedstawione w badaniu PRESTA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 279.
Ocena jakości życia w skali EQ-5D VAS (PRESTA)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	EQ-5D \geq 82 pkt.	Poziom istotności statystycznej, p
PRESTA (II A)	ETA 2x50/ ETA 50	12 tyg.	37,6%	p = 0,028
	ETA 50		29,8%	
	ETA 2x50/ ETA 50	24 tyg.	46,7%	p = 0,232
	ETA 50		42,1%	

Podobnie w przypadku oceny jakości życia, statystycznie znamienne różnice pomiędzy porównywanymi grupami wykazano jedynie dla 12-tygodniowego okresu obserwacji ($p = 0,028$). Poprawę jakości życia (def. jako uzyskanie ≥ 82 pkt w skali EQ-5D VAS) dla 12-tygodniowego okresu leczenia odnotowano u 37,6% pacjentów z grupy etanerceptu podawanego w wyższej dawce w porównaniu do 29,8% pacjentów otrzymujących ETA 50. Natomiast dla 24-tygodniowego okresu leczenia obserwujemy wzrost ww. odsetek odpowiednio do 46,7% dla wyższej początkowej dawki etanerceptu oraz do 42,11% dla ETA 50.

Podsumowując, możemy stwierdzić, iż etanercept podawany w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu oraz w dawce 50 mg raz w tygodniu przez okres 12 i 24 tyg. jest leczeniem wysoce skutecznym w analizowanej populacji pacjentów tj. chorych z łuszczycą zwykłą plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów.

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 280
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (etanercept)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	154
2.	enbrel	12
3.	"TNTR-Fc"	0
4.	"TNT receptor fusion protein"	0
5.	"TNR 001"	0
6.	"TNR-001"	0
7.	"TNR001"	0
8.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	0
9.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	0
10.	"Wyeth brand of etanercept"	0
11.	"Immunex brand of etanercept"	0
12.	"TNFR-Fc fusion protein"	1
13.	"soluble tumor necrosis factor receptor"	0
14.	"soluble TNF receptor type I"	0
15.	"recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein"	0
16.	"tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein"	0
17.	"rhu-TNFR:Fc"	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	154
19.	(TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (enbrel) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	30
20.	psoriasis	152
21.	"psoriasis vulgaris"	5
22.	"psoriasis"	0
23.	"nummular psoriasis"	0
24.	"plaque psoriasis"	45
25.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	152
26.	(psoriasis) OR (psoriasis vulgaris) OR (plaque psoriasis) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	29
27.	#19 AND #26	7

Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2012 r.

Tabela 281
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (adalimumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	adalimumab	125
2.	humira	17
3.	trudexa	0
4.	antibody D2E7	0
5.	D2E7 antibody	0
6.	Abbott brand of adalimumab	0
7.	monoclonal antibody D2E7	0
8.	D2E7	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	125
10.	(adalimumab) OR (humira) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	33
11.	psoriasis	152
12.	psoriasis vulgaris	5
13.	psoriasis	0
14.	nummular psoriasis	0
15.	plaque psoriasis	45
16.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	152
17.	(psoriasis) OR (psoriasis vulgaris) OR (plaque psoriasis) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	29
18.	#10 AND #17	6

Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2012 r.

Tabela 282
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (infliksymab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	remicade	24
2.	avakine	0
3.	revellex	0
4.	infliximab	203
5.	monoclonal antibody cA2	2
6.	MAb cA2	0
7.	Schering-Plough brand of infliximab	0
8.	Schering brand of infliximab	0
9.	Centocor brand of infliximab	0
10.	Essex brand of infliximab	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	204
12.	(remicade) OR (infliximab) OR (monoclonal antibody cA2) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	44
13.	psoriasis	152
14.	psoriases	5
15.	psoriasis vulgaris	0
16.	nummular psoriasis	0
17.	plaque psoriasis	45
18.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	152
19.	(psoriasis) OR (psoriasis vulgaris) OR (plaque psoriasis) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 23/07/2012	29
20.	#12 AND #19	6

Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2012 r.

16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 283
Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (etanercept, adalimumab, infliksymab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	4592
2.	TNFR-Fc fusion protein [Supplementary concept]	3390
3.	enbrel	3447
4.	TNTR-Fc	3395
5.	TNT receptor fusion protein	3395
6.	TNR 001	3395
7.	TNR-001	3395
8.	TNR001	0
9.	TNF receptor type II-IgG fusion protein	3395
10.	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein	3395
11.	Wyeth brand of etanercept	3395
12.	Immunex brand of etanercept	3395
13.	TNFR-Fc fusion protein	3395
14.	soluble tumor necrosis factor receptor	7599
15.	soluble TNF receptor type I	2214
16.	recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein	704
17.	tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein	3797
18.	rhu-TNFR:Fc	2
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	12126
20.	adalimumab	2690
21.	"adalimumab" [Supplementary concept]	1805
22.	humira	2699
23.	trudexa	2
24.	antibody D2E7	23
25.	D2E7 antibody	2690
26.	Abbott brand of adalimumab	2690
27.	monoclonal antibody D2E7	21
28.	D2E7	23

29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2712
30.	remicade	7552
31.	avakina	1
32.	revellex	0
33.	infliximab	7535
34.	"infliximab" [Supplementary concept]	5663
35.	monoclonal antibody cA2	7545
36.	MAB cA2	7537
37.	Schering-Plough brand of infliximab	7535
38.	Schering brand of infliximab	7535
39.	Centocor brand of infliximab	7535
40.	Essex brand of infliximab	7535
41.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7566
42.	psoriasis	32750
43.	psoriasis [Mesh]	27330
44.	psoriasis vulgaris	2370
45.	psoriasis	32751
46.	nummular psoriasis	48
47.	plaque psoriasis	2205
48.	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	32751
49.	#19 AND #48	1140
50.	#29 AND #48	617
51.	#41 AND #48	962
52.	#49 OR #50 OR #51	1817
53.	#52 Filters: Publication date from 2011/07/01	276

Data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2012 r.

Tabela 284
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (etanercept, infliksymab, adalimumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(etanercept):ti, ab, kw	430
2.	(enbrel):ti, ab, kw	28
3.	"TNTR-Fc":ti, ab, kw	0
4.	"TNT receptor fusion protein":ti, ab, kw	0
5.	"TNR 001":ti, ab, kw	0
6.	"TNR-001":ti, ab, kw	0
7.	"TNR001"	0
8.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein": ti, ab, kw	1
9.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein": ti, ab, kw	0
10.	"Wyeth brand of etanercept": ti, ab, kw	0
11.	"Immunex brand of etanercept": ti, ab, kw	0
12.	"TNFR-Fc fusion protein": ti, ab, kw	1
13.	"soluble tumor necrosis factor receptor": ti, ab, kw	46
14.	"soluble TNF receptor type I": ti, ab, kw	2
15.	"recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein": ti, ab, kw	2
16.	"tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein": ti, ab, kw	7
17.	"rhu-TNFR:Fc": ti, ab, kw	0
18.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	442
19.	(adalimumab):ti, ab, kw	218
20.	(humira):ti, ab, kw	17
21.	(trudexa): ti, ab, kw	0
22.	(antibody D2E7): ti, ab, kw	10
23.	(D2E7 antibody): ti, ab, kw	10
24.	(Abbott brand of adalimumab):ti, ab, kw	0
25.	(monoclonal antibody D2E7):	8
26.	(D2E7): ti, ab, kw	11
27.	(#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)	223

28.	(remicade): ti, ab, kw	23
29.	(avakine): ti, ab, kw	0
30.	(revellex): ti, ab, kw	0
31.	(infiximab): ti, ab, kw	510
32.	(monoclonal antibody cA2): ti, ab, kw	16
33.	(MAb cA2): ti, ab, kw	2
34.	(Schering-Plough brand of infiximab): ti, ab, kw	0
35.	(Schering brand of infiximab): ti, ab, kw	0
36.	(Centocor brand of infiximab): ti, ab, kw	0
37.	(Essex brand of infiximab): ti, ab, kw	0
38.	(#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)	527
39.	(psoriasis):ti, ab, kw	2774
40.	(psoriasis vulgaris):ti, ab, kw	336
41.	(psoriasis):ti, ab, kw	2
42.	(nummular psoriasis):ti, ab, kw	8
43.	(plaque psoriasis):ti, ab, kw	788
44.	(#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43)	2774
45.	(#18 AND #44)	111
46.	(#27 AND #44)	51
47.	(#38 AND #44)	54
48.	(#45 OR #46 OR #47)	202
49.	(#48), from 2011 to 2012	17

Data wyszukiwania 20.07.2012 r.

Tabela 285
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (etanercept)

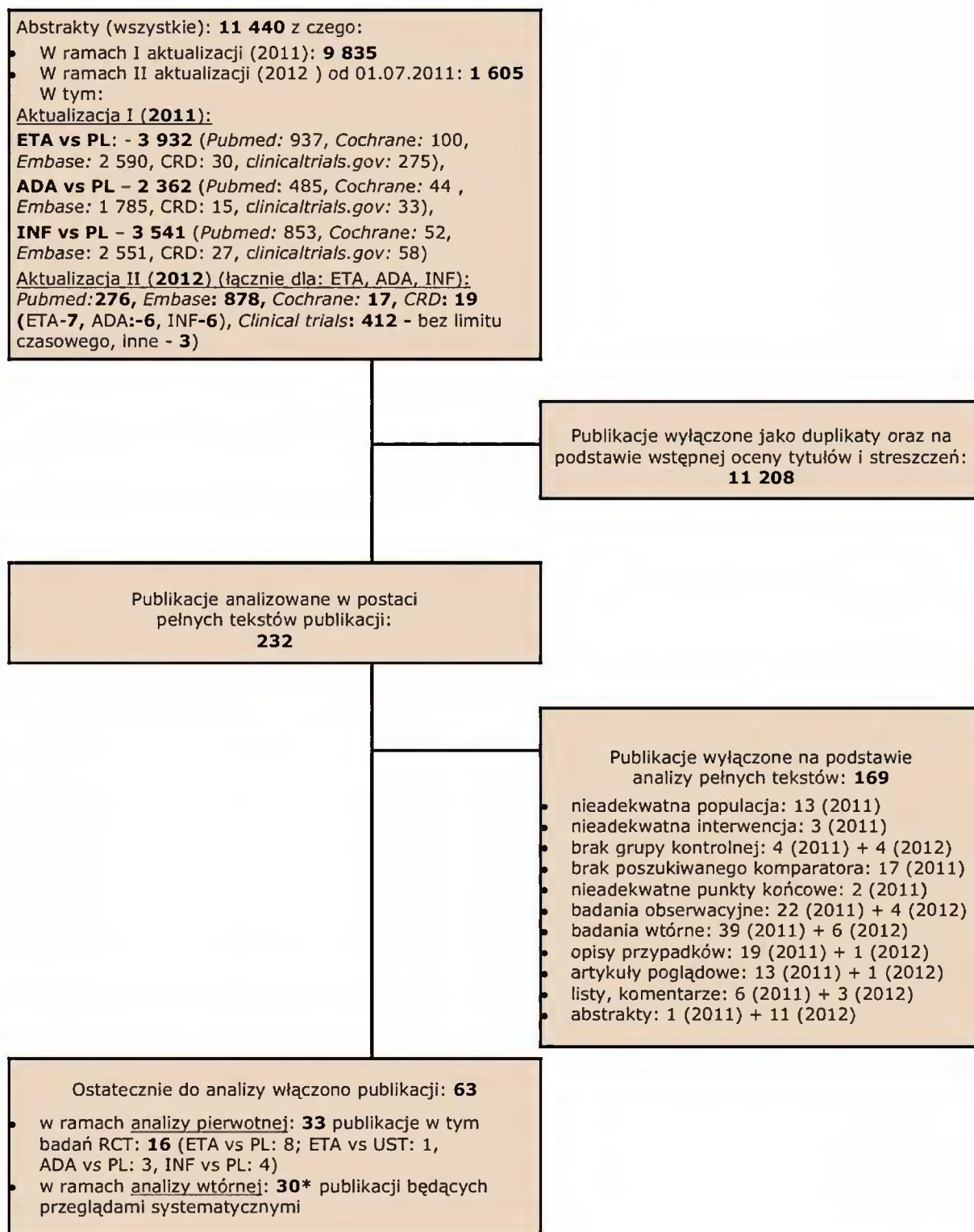
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	15028
2.	'etanercept'/exp OR etanercept	1528
3.	enbrel	2592
4.	'tntr-fc'	0
5.	'tnt receptor fusion protein'	0
6.	'tnr 001'	7
7.	'tnr-001'	7
8.	'tnr001'	0
9.	'tnf receptor type ii-igg fusion protein'	1
10.	'recombinant human dimeric tnf receptor type ii-igg fusion protein'	1
11.	'wyeth brand of etanercept'	0
12.	'immunex brand of etanercept'	0
13.	'tnfr-fc fusion protein'	602
14.	'soluble tnf receptor type i'	40
15.	'soluble tumor necrosis factor receptor'	571
16.	'recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'	5
17.	'tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'	31
18.	'rhu-tnfr:fc'	4
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	15887
20.	adalimumab	10273
21.	'adalimumab'/exp OR adalimumab	10273
22.	humira	1857
23.	trudexa	21
24.	'antibody d2e7'	5
25.	'd2e7 antibody'	0
26.	'abbott brand of adalimumab'	0
27.	'monoclonal antibody d2e7'	4
28.	d2e7	48

29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	10299
30.	remicade	3277
31.	infiximab	22744
32.	'infiximab'/exp OR infiximab	22744
33.	avakine	8
34.	revellex	5
35.	'monoclonal antibody ca2'	41
36.	'mab ca2'	3
37.	'schering-plough brand of infiximab'	0
38.	'schering brand of infiximab'	0
39.	'centocor brand of infiximab'	0
40.	'essex brand of infiximab'	0
41.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	22785
42.	'psoriasis'	49367
43.	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	49367
44.	'psoriasis vulgaris'	5119
45.	'psoriasis'	23
46.	'nummular psoriasis'	14
47.	'plaque psoriasis'	2010
48.	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	49372
49.	#19 OR #29 OR #41	30940
50.	#49 AND #48	4406
51.	#50 AND [1-7-2011]/sd	878

Data wyszukiwania 20.07.2012

16.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 82.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



* Wnioski płynące z odszukanych oraz najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (2010 - 2012) przedstawiono w dyskusji oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

16.4. Opis skali Jadad

Tabela 286.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

16.4.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 287.
Ocena wiarygodności badania *Gottlieb 2003*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 288.
Ocena wiarygodności badania Leonarda 2003

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	4

Tabela 289.
Ocena wiarygodności badania Papp 2005

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 290.
Ocena wiarygodności badania Tyring 2006

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 291.
Ocena wiarygodności badania van de Kerkhof 2008

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 292.
Ocena wiarygodności badania Strober 2011

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 293.
Ocena wiarygodności badania Gottlieb 2011

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 294.
Ocena wiarygodności badania Bagel 2012

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 295.
Ocena wiarygodności badania ACCEPT

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 296.
Ocena wiarygodności badania SPIRIT

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 297.
Ocena wiarygodności badania EXPRESS

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 298.
Ocena wiarygodności badania EXPRESS II

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 299.
Ocena wiarygodności badania Torii 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 300.
Ocena wiarygodności badania CHAMPION

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 301.
Ocena wiarygodności badania REVEAL

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 302.
Ocena wiarygodności badania Asahina 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomization“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

16.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy w postaci tabelarycznej

16.5.1. Podstawowe informacje dotyczące badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 303.
Charakterystyka badania *Gottlieb 2003 (II A)*

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceňana interwencja	Komparator	Okres leczenia/ obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
<i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	<i>Gottlieb 2003</i>	RCT typu <i>double-blind</i>	Pacjenci powyżej 18 roku życia, z aktywną lecz, klinicznie stabilną łuszczycą, obejmującą $\geq 10\%$ powierzchni ciała, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną terapię układową łuszczycy bądź fototerapię (metoksalen + UVA, UVB, doustne retinoidy, cyklosporynę lub metotreksat).	ETA 2x25: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 25 mg dwa razy w tyg. Pacjenci samodzielnie wykonywali zastrzyki. Podczas leczenia dozwolone było (wszyscy pacjenci) kontynuowanie niektórych miejscowo stosowanych preparatów (tj. glikokortykosteroidów o niskiej mocy i opartych na dziegciu szamponów) na skórę głowy, pach i pachwin.	PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.	Okres leczenia/ obserwacji: 12 i 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; Procentowa poprawa w skali PASI, PGA, PtGA, BSA; Jakość życia mierzona przy użyciu skali DLQI; Działania niepożądane, Rezygnacja z leczenia, Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne. 	5

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: wieloośrodkowe (brak danych dotyczących liczby ośrodków).

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości ETA 2x25 nad PL w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75;

Sposób określenia wielkości próby: Badanie 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.

Opis metody randomizacji: Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o metodę randomizacji blokowej (po 6 pacjentów w bloku), proces przebiegał poza miejscem włączania pacjentów do badania: przeprowadzony przez niezależny ośrodek.

Ukrycie kodu randomizacji: zastosowana procedura przebiegała poza miejscem włączania pacjentów do badania i została przeprowadzona przez niezależny ośrodek, co sugeruje ukrycie kodu randomizacji.

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (*investigator staff*) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Dodatkowo zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny.

Analiza „intention-to-treat”: 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.

Utrata pacjentów z badania: W 24 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 9 pacjentów (brak skuteczności leczenia - 5, działania niepożądane - 2, utrata z okresu obserwacji - 1, odmowa pacjenta - 1) oraz 43 pacjentów z grupy otrzymującej placebo (brak skuteczności - 33, działania niepożądane - 6, utrata z okresu obserwacji - 1, odmowa pacjenta - 1, inne przyczyny - 2)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
---------	------------	----------------	-----------	----------------------	------------	----------------------------	----------------	-------

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Immunex Corp; Arch Dermatol. 2003 Dec;139(12):1627-32.

Tabela 304.
Charakterystyka badania **Leonardi 2003 (II A)**

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Leonardi 2003 (II A)	Leonardi 2003, Feldman 2005, Krueger 2006*, Gordon 2006*	RCT typu double-blind	Pacjenci powyżej 18 roku życia, z aktywną leczniczo stabilną łuszczycą, obejmującą przynajmniej 10% powierzchni ciała, z minimalnym wskaźnikiem PASI ≥ 10 przed badaniem przesiewowym, którzy otrzymali przynajmniej jedną fototerapię bądź terapię układową łąszczyca lub ze wskazaniem do takiej terapii.	ETA 2x25: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 25 mg dwa razy w tyg. ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg. Podczas leczenia dozwolone było przyjmowanie stałych dawek miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów na skórę głowy, pach i pachwin, o niskiej bądź średniej mocy.	PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI; • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA, PtGA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Działania niepożądane; • Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne. 	4

* Publikacje dotyczące fazy open-label przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 47

Kryteria włączenia i wykluczenia: określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: w badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano; należy jednak przypuszczać, iż badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości etanerceptu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75;

Sposób określenia wielkości próby: Badanie 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.

Opis metody randomizacji: centralna randomizacja blokowa przy użyciu komputerowo wygenerowanych list randomizacyjnych.

Ukrycie kodu randomizacji: losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajenie kodu randomizacji).

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (double-blind).

Opis zastosowanego maskowania: w celu zachowania istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 2 zastrzyki (pacjenci z grupy etanerceptu w niskiej i średniej dawce otrzymywali dodatkowo zastrzyk z placebo).

Analiza „intention-to-treat: Analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (intention-to-treat), czyli

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
---------	------------	----------------	-----------	----------------------	------------	----------------------------	----------------	-------

wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku

Utrata pacjentów z badania: Dla 12-tygodniowego okresu obserwacji nie podano informacji o utracie pacjentów z badania.

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Immunex Corporation; N Engl J Med. 2003 Nov 20;349(21):2014-22; J Am Acad Dermatol 2005 Nov.; 53 (5): 887-9.

Tabela 305.
Charakterystyka badania Papp 2005 (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Papp 2005 (II A)	Papp 2005, Krueger 2005	RCT typu double-blind	Pacjenci powyżej 18 r. ż., z aktywną, ale klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą, obejmującą $\geq 10\%$ powierzchni ciała, ze wskaźnikiem PASI ≥ 10 w czasie badania przesiewowego, którzy otrzymali przynajmniej jedną fototerapię lub terapię układową łuszczycy, z właściwymi funkcjami hematologicznymi, nerek i wątroby.	<p>ETA 2x25: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 25 mg dwa razy w tyg.</p> <p>ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg.</p> <p>Podczas leczenia dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów, w stabilnych dawkach o średniej mocy na skórę głowy, pach I pachwin, jak również miejscowo stosowane preparaty zawierające smole, emulsje niesteroidowe.</p>	<p>PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.</p>	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI; • Odpowiedź na leczenie w skali PGA, PtGA; • Ocena świądu skóry przez pacjenta; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia; • Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne. 	5

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 50

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: w badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano; należy jednak przypuszczać, iż badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości etanerceptu (ETA 2x25 oraz ETA 2x50) nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75;

Sposób określenia wielkości próby: Eksperyment kliniczny zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną większą niż 99% uzyskać różnicę znamioną statystycznie na poziomie 25% w ocenie głównego punktu końcowego (PASI 75) pomiędzy ETA a PL. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej wynosiła po 200 pacjentów w każdej grupie i nie została osiągnięta.

Opis metody randomizacji: Dane niezbędne do przeprowadzenia randomizacji przekazane zostały koordynatorowi badania telefonicznie za pomocą systemu IVRS (interactive

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

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
---------	------------	----------------	-----------	----------------------	------------	----------------------------	----------------	-------

voice response system).

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójne (double-blind).

Opis zastosowanego maskowania: Zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny; w celu zapewnienia istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 1 dawkę leku w postaci 2 zastrzyków (pacjenci otrzymujący etanercept w niższej dawce otrzymywali dodatkowo zastrzyk z placebo).

Analiza „intention-to-treat: 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

Utrata pacjentów z badania: W 12 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 25 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 5 pacjentów (brak skuteczności leczenia – 1, działania niepożądane – 3, odmowa pacjenta – 1), z grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 4 pacjentów (brak skuteczności leczenia – 1, działania niepożądane – 2, odmowa pacjenta – 1) oraz 15 pacjentów z grupy leczonej placebo (brak skuteczności – 4, działania niepożądane – 2, utrata z okresu obserwacji – 4, odmowa pacjenta – 4, naruszenie protokołu badania – 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Immunex Corporation; Br J Dermatol. 2005 Jun;152(6):1304–12; Br J Dermatol. 2005 Dec.; 153 (6): 1192–9.

Tabela 306.

Charakterystyka badania Tying 2006 (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Tying 2006 (II A)	Tying 2006 Tying 2007*	RCT typu double-blind	Pacjenci powyżej 18 roku życia, z aktywną, klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą, obejmującą $\geq 10\%$ powierzchni ciała w czasie badania przesiewowego, ze wskaźnikiem PASI ≥ 10 w czasie badania przesiewowego, otrzymujących wcześniej przynajmniej jedną terapię układową łuszczycy bądź fototerapię bądź ze wskazaniem do takich terapii; z właściwymi funkcjami hematologicznymi, nerek oraz wątroby.	ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg. W czasie trwania badania dozwolone było przyjmowanie miejscowo stałych dawek glikokortykosteroidów o średniej sile na skórę głowy, pach i pachwin.	PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI, PGA, PtGA, BSA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Ocena skuteczności leczenia mierzona w skali HAM-D, BDI, FACIT-F; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia; • Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne. 	5

* Publikacje dotyczące fazy open-label przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 39.

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
---------	------------	----------------	-----------	----------------------	------------	----------------------------	----------------	-------

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości ETA 2x50 nad PL w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 12 tyg.

Sposób określenia wielkości próby: 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.

Opis metody randomizacji: System odpowiedzi głosowych IVRS (*Interactive Voice Response System*)

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: W celu zapewnienia istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 1 dawkę leku w postaci 2 zastrzyków (pacjenci z grupy placebo otrzymywali 2 zastrzyki z placebo). Dodatkowo zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny.

Analiza „intention-to-treat”: 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

Utrata pacjentów z badania: W 12 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 6 pacjentów (działania niepożądane – 4, wycofanie zgody – 1, postęp choroby – 1) oraz 15 pacjentów z grupy leczonej placebo (działania niepożądane – 3, utrata z okresu obserwacji – 4, wycofanie zgody – 3, postęp choroby – 4, niestosowanie się do zaleceń – 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Amgen; Lancet. 2006 Jan 7;367(9504):29–35

Tabela 307.
Charakterystyka badania van de Kerkhof 2008 (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
van de Kerkhof 2008 (II A)	van de Kerkhof 2008 Reich 2009	RCT typu double-blind	Dorośli pacjenci z aktywną, lecz klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą (plackowatą) oraz ze stopniem zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%. Osoby z liczbą punktów w skali PASI wynosząca ≥ 10 w czasie badania przesiewowego (wskazując na łuszczycę zwykłą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego) oraz brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do leczenia lub brak tolerancji na co najmniej jedną formę terapii układowej lub fototerapii.	ETA 50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg raz w tyg. W czasie trwania badania dozwolone było przyjmowanie miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.	PL: placebo.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI oraz EQ-5D; • Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F; • Zgony; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia. 	4

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 9.

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości ETA 50 nad PL w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 12 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Eksperyment kliniczny 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.

Opis metody randomizacji: Randomizacja przy użyciu systemu *Clinical Operations Randomization Environment*.

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: Brak danych.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana.

Utrata pacjentów z badania: W 12 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 1 raz/tydz. utracono ogółem 6 pacjentów (działania niepożądane – 3, brak skuteczności – 2; inne - 1) oraz 10 pacjentów z grupy leczonej placebo (działania niepożądane – 3, brak skuteczności – 4; inne - 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Wyeth Pharmaceuticals; Br J Dermatol 2008; 159:1177-1185, Dermatology 2009; 219:239-249

Tabela 308.
Charakterystyka badania Strober 2011 (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Strober 2011 (II A)	Strober 2011	RCT typu double-blind	Pacjenci z: wiekiem powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowaną łuszczycą zwykłą (plackowatą) trwającą co najmniej 6 miesięcy; stabilną formą choroby trwającą co najmniej 2 msc. przed okresem skryningu; ze stopniem zajęcia powierzchni ciała wynoszącą co najmniej 10% oraz z liczbą punktów w skali PASI wynoszącą ≥ 12 w czasie badania przesiewowego, jak również liczbą punktów w skali PGA ≥ 3 , wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy.	ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg.	PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, PASI 90; • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA; • Czas do wystąpienia PASI 75 w dniach; • Czas do wystąpienia PGA 0/1 w dniach; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Zgony; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia. 	4

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 41.

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*; wykazanie wyższości brakinumambu (interwencja nie analizowana w niniejszym raporcie) nad etanerceptem w ocenie PASI 75 i PGA 0/1 po 12 tyg. oraz brakinumabu nad placebo w ocenie PASI 75 i PGA 0/1 po 12 tyg.; brak hipotezy badawczej odnoszącej się do porównania ETA 2x50 vs PL;

Sposób określenia wielkości próby: Eksperyment kliniczny zaprojektowano tak, żeby z mocą statystyczną 90% wykryć różnice pomiędzy badanymi grupami

Opis metody randomizacji: Brak danych.

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: W celu zapewnienia istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 1 dawkę leku w postaci 2 zastrzyków (pacjenci z grupy placebo otrzymywali 2 zastrzyki z placebo). Dodatkowo zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana.

Utrata pacjentów z badania: W 12 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 12 pacjentów (działania niepożądane – 3, wycofanie zgody na udział w badaniu – 3; utrata z okresu *follow-up* – 1; naruszenie protokołu – 4; inne - 1) oraz 6 pacjentów z grupy leczonej placebo (działania niepożądane – 2; utrata z okresu *follow-up* – 1; naruszenie protokołu – 2; inne - 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Abbott Laboratories; Br J Dermatol 2011.

Tabela 309.
Charakterystyka badania **Gottlieb 2011 (II A)**

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Gottlieb 2011 (II A)	Gottlieb 2011	RCT typu <i>double-blind</i>	Pacjenci z: wiekiem powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowaną łuszczycą zwykłą (plackowatą) trwającą co najmniej 6 miesięcy; stabilną formą choroby trwającą co najmniej 2 msc. przed okresem skryningu; ze stopniem zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10% oraz liczbą punktów w skali PASI wynoszącą ≥ 12 w czasie badania przesiewowego, jak również liczbą punktów w skali PGA ≥ 3 , wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy.	ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg.	PL: placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, PASI 90; • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA; • Czas do wystąpienia PASI 75 w dniach; • Czas do wystąpienia PGA 0/1 w dniach; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Zgony; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia. 	4

Podtyp badania: II A.
Ilość ośrodków: 33.

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości brakinumambu (interwencja nie analizowana w niniejszym raporcie) nad etanerceptem w ocenie PASI 75 i PGA 0/1 po 12 tyg. oraz brakinumabu nad placebo w ocenie PASI 75 i PGA 0/1 po 12 tyg.; brak hipotezy badawczej odnoszącej się do porównania ETA 2x50 vs PL;

Sposób określenia wielkości próby: Eksperyment kliniczny zaprojektowano tak, żeby z mocą statystyczną 90% wykryć różnice pomiędzy badanymi grupami.

Opis metody randomizacji: Brak danych.

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: W celu zapewnienia istoty zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali 1 dawkę leku w postaci 2 zastrzyków (pacjenci z grupy placebo otrzymywali 2 zastrzyki z placebo). Dodatkowo zamieszczono informację, że kapsułki placebo miały identyczny wygląd jak lek aktywny.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana.

Utrata pacjentów z badania: W 12 tyg. badania z grupy leczonej etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy/tydz. utracono ogółem 7 pacjentów (działania niepożądane – 4, utrata z okresu *follow-up* – 1; naruszenie protokołu – 1; inne - 1) oraz 6 pacjentów z grupy leczonej placebo (utrata z okresu *follow-up* – 4; naruszenie protokołu – 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Abbott Laboratories; Br J Dermatol 2011.

Tabela 310.
Charakterystyka badania Bagel 2012 (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Ocenił/a interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
Bagel 2012 (II A)	Bagel 2012	RCT typu double-blind	Pacjenci powyżej 18 roku życia, z aktywną lecz, klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego trwającą co najmniej 6 miesięcy (BSA \geq 10%, PASI \geq 10 pkt., SSA \geq 30%, PSSI \geq 15 pkt.) będącymi kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej.	ETA 2x50* : etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 25 mg dwa razy w tyg. Podczas leczenia dozwolone było (wszyscy pacjenci) stosowanie miejscowo działających glikokortykosteroidów o niskiej lub średniej mocy na skórę pach i pachwin.	PL^ : placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tyg.**	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali sPGA, BSA; • Zgony; • Procentowa zmiana liczby punktów w skali PSSI po 12 i 24 tyg.; • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PSSI 75; • % poprawa względem baseline w ocenie SSA; • Ocena satysfakcji z leczenia; • Zgony; • Działania niepożądane; • Rezygnacja z leczenia (po 24 tyg.). 	S

* Grupa A: ETA 2x50 \rightarrow ETA 50 (przez pierwsze 12 tyg. pacjenci otrzymywali ETA w dawce 50 mg dwa razy w tyg. oraz przez kolejne 12 tyg. ETA w dawce 50 mg raz w tyg. + iniekcje placebo);

^ Grupa B: PL \rightarrow ETA 2x50 (przez pierwsze 12 tyg. pacjenci otrzymywali placebo dwa razy w tyg., natomiast przez kolejne 12 tyg. ETA w dawce 50 mg dwa razy w tyg.);

** wyniki po 24 tyg. nie zostały uwzględnione w analizie z uwagi na brak osobnej grupy, w której pacjenci otrzymywali tylko placebo.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: wieloośrodkowe (brak danych dotyczących liczby ośrodków).

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: nie podano (brak danych w publikacji)

Sposób określenia wielkości próby: Badanie 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.

Opis metody randomizacji: Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na BMI (35 kg/m² lub < 35 kg/m² lub > 35 kg/m²) przy użyciu systemu *Interactive Web Response System*

Ukrycie kodu randomizacji: Brak danych

Zasłepienie badania klinicznego: podwójne (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.).

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



Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
<p>Analiza „intention-to-treat”: Analiza skuteczności została przedstawiona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (ETA: 62 vs PL: 62), natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (ETA: 59 vs PL: 62)</p> <p>Utrata pacjentów z badania: Nie przedstawiono wyników dot. rezygnacji z badania po pierwszych 12 tyg. leczenia. W 24 tyg. badania po 49 pacjentów z każdej z grup ukończyło eksperyment (a zatem po 13 pacjentów w każdej z grupy zrezygnowało z badania). Najczęstszym powodem rezygnacji po 24 tyg. były działania niepożądane (grupa A: 5 pts vs grupa B: 0); utrata zgody (grupa A: 1 pts vs grupa B: 5), naruszenie protokołu (1 pacjent z grupy A)</p> <p>Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Amgen; <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 67: 86-92.</p>								

Tabela 311.
Charakterystyka badania ACCEPT (II A)

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
ACCEPT (II A)	Griffiths 2010	RCT; zaślepienie w stosunku do dawek UST oraz względem personelu badawczego	Osoby dorosłe w wieku ≥ 18 r.ż. z potwierdzoną łuszczycą zwykłą (plackowatą) w okresie ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, będący kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej. Populacja chorych, którzy uzyskali: ≥ 12 pkt. w skali PASI, ≥ 3 pkt. w skali PGA oraz z BSA wynoszący co najmniej 10%. Dodatkowo, włączano pacjentów, 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) oraz wcześniej nie leczeni etanerceptem lub ustekinumabem.	ETA 2x50: etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg.	UST 45: ustekinumab podawany podskórnie w dawce 45 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach; UST 90: ustekinumab podawany podskórnie w dawce 90 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach: PASI 75, PASI 90; • Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA (ocena nasilenia choroby określona przez lekarza); • Rezygnacje z leczenia; • Poważne działania niepożądane • Działania niepożądane. 	3

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 67

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości ustekinumabu nad etanerceptem w ocenie PASI 75 po 12 tyg.

Sposób określenia wielkości próby: 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 pts w grupie etanerceptu oraz 200 pts 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 pts w grupie etanerceptu oraz 325 pts w grupie ustekinumabu 90 mg i również została osiągnięta.

Opis metody randomizacji: 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 lub ≥ 90 kg).

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: brak podwójnego zaślepienia

Opis zastosowanego maskowania: zaślepienie w stosunku do dawek ustekinumabu (45 mg lub 90 mg) oraz względem personelu badawczego (za wyjątkiem personelu podającego oceniane leki).

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, obserwacji	Punkty końcowe	Jadad
<p>Utrata pacjentów z badania: Z badania zrezygnowało: 11 pts z grupy ETA 2x50 (z powodu: działań niepożądanych – 5 pts; utraty z okresu <i>follow-up</i>: 1 pt; inne powody: 5 pts); 8 pts z grupy UST 45 (z powodu: działań niepożądanych – 2 pts; utraty z okresu <i>follow-up</i>: 2 pts; inne powody: 4 pts) oraz 5 pts z grupy UST 90 (z powodu: działań niepożądanych – 1 pt; utraty z okresu <i>follow-up</i>: 2 pts; inne powody: 2 pts)</p> <p>Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Centocor Research and Development; New Engl J Med 2010; 362:118-128.</p>								

Tabela 312.
Charakterystyka badania SPIRIT

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
SPIRIT (II A)	Gottlieb 2004; Feldman 2005;	RCT typu <i>double-blind</i>	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą, (zwykłą) umiarkowaną do ciężkiej postaci (PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$) trwającą co najmniej 6 miesięcy, którzy byli leczeni PUVA lub innymi lekami terapii systemowej	Infliksymab (INF) podawany w dawce 5 mg/kg* w infuzji dożylną trwającą ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6**	Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnych trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6	Okres leczenia i obserwacji: 10, 30 tyg.***	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; Stacyczna ocena nasilenia choroby (sPGA); Odsetki pacjentów, którzy otrzymali powtórne leczenie (<i>retreatment</i>); Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; Rezygnacje z badania, AEs[^] 	5

*W badaniu również oceniano infliksymab w dawce 3 mg/kg podawany w podobny sposób, lecz nie dotyczy to niniejszej analizy;

** Po 26 tygodniach leczenia 114 pacjentom (PGA ≥ 3) podano pojedynczą infuzję infliksymabu (3 mg/kg lub 5 mg/kg w zależności od grupy do której przynależeli);

***W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla 10 tyg. okresu obserwacji;

[^]Ze względu na nieadekwatny okres obserwacji w analizie niniejszego raportu nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 24 ośrodki na terenie US

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: Nie została podana przez autorów badania; należy jednak się spodziewać, iż z uwagi na fakt, iż porównujemy aktywny lek z placebo, testowaną hipotezą badawczą najprawdopodobniej jest hipoteza *superiority*: wykazanie wyższości infliksymabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 10 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Brak danych.

Opis metody randomizacji: Randomizacja (2:1) ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*)

Opis zastosowanego maskowania: Maskowanie utrzymywane poprzez zatrudnienie niezależnego farmaceuty lub pracownika do przygotowania wszystkich infuzji leków, które były podawane w ten sam sposób.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowano w analizie skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa zastosowano z modyfikowaną analizę ITT (wszyscy pacjenci

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
---------	-------------	----------------	-----------	----------------------	------------	------------------------	----------------	-------

zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).

Utrata pacjentów z badania: Z badania utracono 18 pacjentów z grupy infliksymabu (działania niepożądane – 3, brak skuteczności –5, z pozostałych przyczyn: przemieszczenie, wycofanie zgody, odmowa, utrata w z okresu obserwacji, naruszenie protokołu badania – 10) oraz 37 pacjentów z grupy placebo (działania niepożądane – 1, brak skuteczności leczenia – 26, inne przyczyny – 10).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Centocor Inc., *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534–42; *British Journal of Dermatology* 2005; 152: 954- 960.

Tabela 313.
Charakterystyka badania EXPRESS

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
EXPRESS (II A)	Reich 2005; Reich 2006; Reich 2007; Rich 2008	RCT typu double-blind	Pacjenci dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą) umiarkowaną do ciężkiej (PASI \geq 12, BSA \geq 10%) trwającą co najmniej 6 m-cy, ze wskazaniem do fototerapii lub terapii systemowej;	Infliksymab (INF) podawany w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylną trwającą ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni do 46 tyg.	Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnych trwającą ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22*	Okres leczenia i obserwacji: 10 i 24 tyg., 50 tyg.**	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI; • Statyczna ocena nasilenia choroby mierzona w skali sPGA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI i SF-36; • % poprawa w ocenie wskaźnika NAPSI (<i>nail psoriasis and severity index</i>); • Związek pomiędzy PASI a DLQI i SF-36; • Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne; • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności); • Działania niepożądane (AEs); • Poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje, poważne infekcje i inne AEs. 	4

*W 24 tyg. zmiana leczenia z PL na INF (podawany dalej w 26, 30 tyg. a następnie co 8 tyg do 46 tyg. włącznie);

**Nie dotyczy niniejszej analizy ze względu na zmianę leczenia w 24 tyg.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 32

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: Nie została podana przez autorów badania; należy jednak się spodziewać, iż z uwagi na fakt, iż porównujemy aktywny lek z placebo, testowaną hipotezą badawczą najprawdopodobniej jest hipoteza *superiority*: wykazanie wyższości infliksymabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 10 tyg.;

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



Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
---------	-------------	----------------	-----------	----------------------	------------	------------------------	----------------	-------

Sposób określenia wielkości próby: Brak danych.

Opis metody randomizacji: Przydział pacjentów do grup odbywał się wg zasady minimalizacji, przy zastosowaniu metody *biased-coin*. Dane niezbędne do przeprowadzenia randomizacji przekazane zostały koordynatorowi badania telefonicznie za pomocą systemu IVRS (*interactive voice response system*). Stratyfikacja wg ośrodka badawczego.

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: Brak danych.

Analiza „*intention-to-treat*”: Zachowana w przypadku odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w skali DLQI dla 10 tyg. obserwacji, w ocenie pozostałych punktów końcowych analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowana.

Utrata pacjentów z badania: W 24 tyg. badania z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg utracono ogółem 32 pacjentów (działania niepożądane – 20, niezadowolający efekt terapeutyczny – 2, zgon – 1, inne przyczyny – 9) oraz 9 pacjentów z grupy przyjmującej placebo (działania niepożądane – 3, niezadowolający efekt terapeutyczny – 5, inne przyczyny – 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Centocor, Inc.; Lancet 2005; 366: 1367–74; British Journal of Dermatology 2006; 154:1161 – 1168; Eur J Dermatol 2007; 17 (5): 381 – 6; J Am Acad Dermatol 2008; 58: 224 – 31.

Tabela 314.
Charakterystyka badania EXPRESS II

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
EXPRESS II (II A)	Menter 2007; Feldman 2008	RCT typu double-blind	Pacjenci dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą) umiarkowaną do ciężkiej (PASI \geq 12, BSA \geq 10%) ze wskazaniem do fototerapii lub terapii systemowej;	Infliksymab (INF) podawany w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylny trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni	Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnych trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni*	Okres leczenia i obserwacji: 10 i 14 tyg., 50 tyg.**	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 75, PASI 90; • Globalna ocena nasilenia choroby; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI i SF-36; • Farmakokinetyka i przeciwciała przeciw infliksymabowi; • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności); • Działania niepożądane (AEs); • Poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje i inne AEs. 	4

*W 14 tyg. ponowna randomizacja i zmiana leczenia z PL na INF (podawany dalej w 16, 18, 22 tyg a następnie co 8 tyg do 46 tyg. włącznie);

**Nie dotyczy niniejszej analizy ze względu na zmianę leczenia w 14 tyg.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 63

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości infliksymabu (dla dawki 5mg/kg oraz 3mg/kg) nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 10 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Wielkość próby dla zagwarantowania ponad > 99% mocy statystycznej badania została ustalona na 300 pacjentów w grupie infliksymabu oraz na 200 w grupie placebo.

Opis metody randomizacji: Przydział pacjentów do grup odbywał się wg zasady minimalizacji, przy zastosowaniu metody *biased-coin*. Dane niezbędne do przeprowadzenia randomizacji przekazane zostały koordynatorowi badania telefonicznie za pomocą systemu IVRS (*interactive voice response system*). Stratyfikacja wg ośrodka badawczego.

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: Brak danych.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana w przypadku odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali PASI 75, PASI 90 oraz w skali DLQI dla 10 tyg. obserwacji; w ocenie pozostałych punktów końcowych analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie zachowana.

Utrata pacjentów z badania: W 24 tyg. badania z grupy leczonej infliksymabem utracono ogółem 17 pacjentów (działania niepożądane – 12, niezadowolający efekt terapeutyczny – 0, utrata z okresu *follow-up* – 1, inne przyczyny – 4) oraz 24 pacjentów z grupy przyjmującej placebo (działania niepożądane – 4, niezadowolający efekt terapeutyczny – 10, inne przyczyny – 9; utrata z okresu *follow-up* – 1).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Centocor, Inc, Malvern, Penn, Schering-Plough, Kenilworth, NJ., *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31–44; *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 704–710.

Tabela 315.
Charakterystyka badania Torii 2010

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
Torii 2010 (II A)	Torii 2010	RCT typu double-blind*	Pacjenci z łuszczycą plackowatą, (zwykłą) umiarkowaną do ciężkiej postaci (PASI \geq 12, 8SA \geq 10%) trwającą co najmniej 6 miesięcy, którzy mieli wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej	Infliksymab (INF) podawany w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylnnej trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni	Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnnych trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni**	Okres leczenia i obserwacji: 10, 14 tyg., do 78 tyg.***	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Globalna ocena nasilenia choroby; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne; • Poprawa względem baseline liczby punktów wskaźnika NAPSI (<i>nail psoriasis and severity index</i>); • Liczba paznokci dotkniętych łuszczycą; • Ocena bólu pacjenta wg VAS; • Ocena odpowiedzi według kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology</i>); • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności); • Działania niepożądane (AEs); • Poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje, poważne infekcje i inne AEs. 	4

*Podwójnie maskowana próba dotyczyła fazy wstępnej leczenia, w fazę leczenia podtrzymującego była typu *open-label* (nie dotyczy niniejszej analizy);

**W 16 tyg. zmiana leczenia z PL na INF (podawany dalej w 18, 22 tyg a następnie co 8 tyg do 62 tyg.);

***Dane pochodzące z długiego okresu obserwacji (do 78 tyg.) – faza podtrzymująca leczenia – nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na zmianę leczenia w grupie PL w 16 tyg. z PL na INF (5 mg/kg).

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 28 ośrodków na terenie Japonii

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie typu *superiority*: wykazanie wyższości infliksymabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 10 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Brak danych; jedynie informacja, że przy założeniu odpowiedzi na leczenie PASI 75 u 70% w grupie INF i 10% w grupie PL określono maksymalną utratę pacjentów na 20% w 10 tyg..

Opis metody randomizacji: Randomizacja (2:1) do grupy INF i PL przy użyciu metody dynamicznej alokacji pacjentów.

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*) – faza wstępna leczenia.

Opis zastosowanego maskowania: Brak danych; jedynie informacja o podtrzymaniu zaślepienia po zmianie leczenia z PL na INF w 16 tyg. – podawanie PL w 14 tyg. grupie PL i w 16 i 18 tyg. grupie INF;

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana (za wyjątkiem oceny jakości życia w skali DLQI).

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
---------	-------------	----------------	-----------	----------------------	------------	------------------------	----------------	-------

Utrata pacjentów z badania: Łącznie z fazy początkowej badania do 14 tyg. zrezygnowało 3 pacjentów z grupy INF (z powodu: braku skuteczności - 2 pts; AEs - 1 pt), w porównaniu do 4 pacjentów z grupy PL (z powodu: AEs - 1 pt; naruszenia protokołu badania - 3 pts). Dodatkowo w fazie podtrzymującej leczenie do 78 tyg. zrezygnowało 4 pts w grupie INF (z powodu: AEs - 1 pt; naruszenia protokołu badania - 2 pts; innych przyczyn - 1 pt) oraz 3 pts w grupie PL z powodu wystąpienia AEs (nie dotyczy).
Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Japanese Society for Investigative Dermatology; Journal of Dermatological Science 2010; 59 : 40 - 49.

Tabela 316.
Charakterystyka badania CHAMPION

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
CHAMPION (II A)	Saurat 2008, Revicki 2008, Reich 2010, Saurat 2011	RCT typu double-blind	Pacjenci z aktywną łuszczycą plackowatą, (zwykłą) umiarkowaną do ciężkiej postaci (PASI \geq 10, BSA > 10%) trwającą \geq 1 roku (postać stabilna przez min. 2 miesiące przed włączeniem do badania), którzy mieli wskazanie do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	Adalimumab (ADA) podawany w podskórnych zastrzykach, dawka początkowa: 80 mg w tyg. 0 oraz następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tyg. do 16 tyg.	Placebo (PL) podawane analogicznie oraz Metotreksat (MTX) w postaci tabletek - (nie jest przedmiotem analizy)	Okres leczenia i obserwacji: 16 tyg. (faza double-blind)	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI; • Odpowiedź w skali PGA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI, EuroQOL 5D; • Ocena Psoriasis-Related Pruritus Assessment; • Ocena bólu związanego z łuszczycą przy użyciu skali VAS; • Związek pomiędzy jakością życia a kliniczną odpowiedzią; • Liczba dni, w których pacjent miał odpowiedź PASI 75 oraz bez AEs; • Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne; • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności); • Działania niepożądane (AEs); • Poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje, poważne infekcje i inne AEs. 	5

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

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
---------	-------------	----------------	-----------	----------------------	------------	------------------------	----------------	-------

Podtyp badania: II A.
Ilość ośrodków: 28 ośrodków na terenie Europy i Kanady.
Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.
Hipoteza badawcza: badanie zostało zaprojektowane w metodyce: 1) *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości adalimumabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 16 tyg.; 2) *non-inferiority*: wykazanie, że adalimumab jest lekiem nie mniej skutecznym od metotreksatu (powyższe porównanie nie jest przedmiotem niniejszej analizy);
Sposób określenia wielkości próby: Przy użyciu metod statystycznych wielkość próby oszacowana na 250 osób (by z 95% siłą wykryć różnicę pomiędzy grupami) została osiągnięta.
Opis metody randomizacji: Centralna, wygenerowany komputerowo schematu ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego (rozmiar bloku 4); system IVRS.
Ukrycie kodu randomizacji: Opis badania sugeruje utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*).
Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*).
Opis zastosowanego maskowania: Pacjenci, personel ośrodków badawczych oraz sponsor nie byli świadomi, do której z poszczególnych grup przydzielono pacjentów. Odtajania kodu randomizacji wśród badaczy dokonywano tylko w sytuacjach wyjątkowych z medycznego punktu widzenia.
Analiza „intention-to-treat”: Skuteczność ITT; bezpieczeństwo mITT.
Utrata pacjentów z badania: Z badania utracono 4 pacjentów z grupy ADA (1 – działania niepożądane; 2 – wycofanie zgody; 1 – inne) oraz 5 z grupy PL (4 – brak skuteczności; 1 – działania niepożądane).
Sponsorzy oraz stan upublicznienia: Abbott Laboratories; British Journal of Dermatology 2008; 158: 549 – 557 oraz 558–566; 2011; 165: 399 – 406; J Am Acad Dermatol 2010; 63: 1011 - 8.

Tabela 317.
Charakterystyka badania REVEAL

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
REVEAL (II A)	Revicki 2007, Menter 2008, Menter 2010, Kimball 2011	RCT typu <i>double-blind</i>	Dorośli pacjenci z klinicznie potwierdzoną łuszczycą plackowatą, (zwykłą) umiarkowaną do ciężkiej postaci (PASI \geq 12, BSA > 10% oraz ocena PGA co najmniej umiarkowana ciężkość) trwająca co najmniej 6 miesięcy (postać stabilna przez min. 2 miesiące przed włączeniem do badania)	Adalimumab (ADA) podawany w podskórnych zastrzykach, dawka początkowa: 80 mg w tyg. 0 oraz następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 1 tyg. do 15 tyg.	Placebo (PL) podawane analogicznie	Okres leczenia i obserwacji: 16 tyg. (faza <i>double-blind</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Procentowa poprawa w skali PASI; • Odpowiedź w skali PGA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36; • Ocena w skali WPAI-SHP (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Specific Health Problem</i>) • Ocena <i>Psoriasis-Related Pruritus Assessment</i>; • Ocena bólu związanego z łuszczycą przy użyciu skali VAS; 	5

Badanie	Publika-cja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
							<ul style="list-style-type: none"> • Związek pomiędzy jakością życia a kliniczną odpowiedzią; • Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne; • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności); • Działania niepożądane (AEs); • Ciężkie i poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje, poważne infekcje i inne AEs. 	

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 81 ośrodków: 67 ośrodków zlokalizowanych na terenie Stanów Zjednoczonych oraz 14 ośrodków na terenie Kanady.

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: badanie zostało zaprojektowane w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości adalimumabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 16 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Przy użyciu metod statystycznych wielkość próby oszacowana na 1200 osób, (by z 99% siłą wykryć różnice pomiędzy grupami) została osiągnięta.

Opis metody randomizacji: Randomizacja ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego; system IVRS .

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: Zaślepienie kodu randomizacji utrzymano do końca obserwacji. Ampułkostrzykawkę z substancją czynną oraz placebo, przeznaczone do samodzielnego użytku były oznaczone i pakowane jednakowo, by zachować maskowanie.

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana.

Utrata pacjentów z badania: Z badania utracono 31 pacjentów z grupy ADA (10 – działania niepożądane; 6 – wycofanie zgody; 6-utrata z okresu follow-up; 2 – niezadowolony z efektu terapeutycznego; 7 – inne) oraz 43 z grupy PL (4 – działania niepożądane; 9 – wycofanie zgody; 8-utrata z okresu follow-up; 17 – niezadowolony z efektu terapeutycznego; 5 – inne).

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: : Abbott Laboratories; J Am Acad Dermatol 2008; 58: 106-15; 2010; 63: 448 – 56; Journal of Dermatological Treatment. 2007; 18: 341-50; Am J Clin Dermatol 2011; 12 (1): 51 – 62.

Tabela 318.
Charakterystyka badania *Asahina 2010*

Badanie	Publikacja	Rodzaj badania	Populacja	Oceniana interwencja	Komparator	Okres leczenia, (tyg.)	Punkty końcowe	Jadad
<i>Asahina 2010 (II A)</i>	<i>Asahina 2010</i>	RCT typu <i>double-blind</i>	Dorośli pacjenci z klinicznie potwierdzoną łuszczycą plackowatą, (zwykłą) umiarkowaną do ciężkiej postaci (PASI ≥ 12 , 8SA > 10% oraz ocena PGA co najmniej umiarkowana ciężkość) trwająca co najmniej 6 miesięcy (postać stabilna przez min. 2 miesiące przed włączeniem do badania)	Adalimumab (ADA) podawany w dawce 80 mg w tyg. 0, następnie 40 mg co 2 tyg. rozpoczynając od 2 tyg. do 24 tyg.* podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci dwóch podskórnych iniekcji (w 2 miesiącach na ciele: brzuch (preferowane), ramię, lub udo)	Placebo (PL) podawane analogicznie jak aktywna interwencja	Okres leczenia i obserwacji: 16 i 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90; • Odpowiedź w skali PGA; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI; • Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36; • Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne; • Farmakokinetyka; • Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs); • Działania niepożądane (AEs); • Ciężkie i poważne działania niepożądane (SAEs); • Infekcje i inne AEs. 	4

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 42 ośrodków na terenie Japonii

Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.

Hipoteza badawcza: z opisu statystycznego można wnioskować, że badanie zostało zaprojektowane w metodyce *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości adalimumabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 16 tyg.;

Sposób określenia wielkości próby: Obliczono (przy założeniu otrzymania 55% i 18% odpowiedzi PASI 75 odpowiednio w grupie adalimumabu (40 mg co 2 tyg. + 80 mg dawki początkowej) i placebo) na 40 pts w każdej z grup terapeutycznych, by z mocą 90% wykryć różnice pomiędzy grupami – i została osiągnięta.

Opis metody randomizacji: 8rak opisu.

Ukrycie kodu randomizacji: Autorzy publikacji nie przedstawili jednoznacznie i precyzyjnie informacji o dokonaniu utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: Podwójnie zaślepienie (*double-blind*).

Opis zastosowanego maskowania: Zamaskowanie było realizowane poprzez użycie kartonów z dwoma fiolkami (ADA + ADA, ADA + PL lub PL + PL).

Analiza „intention-to-treat”: Zachowana.

Utrata pacjentów z badania: Łącznie z badania do 24 tyg. zrezygnowało 8 pts w grupie leczonej adalimumabem i 6 pts z grupy placebo, z powodu: AEs - 3 i 3 pts odpowiednio w grupie ADA i PL, naruszenia protokołu - 4 i 2 pts odpowiednio w grupie ADA i PL, pogorszenia łuszczycy (1 pt w grupie PL) oraz zastosowania niedozwolonego leczenia (1 pt w grupie ADA)

Sponsorzy oraz stan upublicznienia: *Abbott Japan*, Tokyo, Japan and *Eisai*, Tokyo, Japan; *Journal of Dermatology* 2010; 37 : 299 – 310.

16.5.2. Charakterystyka wyjściowa oraz kryteria włączenia/wyłączenia badań włączonych do analizy przedstawione w postaci tabelarycznej

16.5.2.1. Etanercept vs placebo

Tabela 319.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)

K	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)
Wl.	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycza; 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 łuszczycza; 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 fototerapia bądź wskazanie do fototerapii lub terapii układowej. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycza zwykła; 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 łuszczycza zwykła; 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 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowana łuszczycza zwykła (plackowata) 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 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; klinicznie zdiagnozowana łuszczycza zwykła (plackowata) 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 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18. roku życia; stabilna łuszczycza zwykła (plackowata) 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;

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 	<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 krztuścowej (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; 	<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; • otrzymanie 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 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba psychiczna w wywiadzie, która mogłaby wpływać 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 	<ul style="list-style-type: none"> • jedną formę terapii układowej lub fototerapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna a 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 	przez lekarzy.	przez lekarzy.	<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu. • 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 kalcynuryny oraz szampony zawierające smołę na co najmniej 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku; • przyjmowanie cyklosporyny

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)	
	2 tyg. przed rozpoczęciem terapii.	<ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie fototerapii UVB, miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D lub cignoliny na 2 tyg. przed badaniem oraz antybiotyków na tydzień przed rozpoczęciem badania. 	i fototerapia UVB w okresie 2 tyg. przed badaniem; wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF.	glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny lub fototerapii UVB w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF. 	takich leków jak: efalizumab, alefacept, przeciwciał anti-CD4 lub IL-2-toksyny krztuścowej (interleukina-2) na 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie fototerapii UVA i UVB, psoralenem + UVA (terapia pUVA), terapii układowej łuszczycy (wiążąc metotreksat, cyklosporynę, acytretynę lub fumaran) lub glikokortykosteroidów w formie doustnej lub pozajelitowej w ciągu ostatnich miesięcy; stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny lub 				w postaci doustnej lub dożyłnej, stosowanie fototerapii, przyjmowanie doustnie retinoidów, przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignolinę (<i>anthralin</i>), cyklofosamid, sulfasalazyna, szampiony sterydowe, anakinra na co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie alafacetem, efalizumabem 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.

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

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)
					stosowanych miejscowo inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) w okresie 2 tyg. przed badaniem.			

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 320. 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)

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



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^^
Średni wiek w latach (SD)	48,2	46,5	45,4 (1,0 [#])	44,8 (0,8 [#])	45,6 (1,0 [#])	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 [#])	20 (1,7 [#])	18,5 (0,9 [#])	18,6 (0,9 [#])	18,4 (0,9 [#])	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 [#])	34 (3,0 [#])	28,5 (1,6 [#])	29,9 (1,6 [#])	28,8 (1,4 [#])	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 w skali PASI (SD)	17,8 (1,1 [#])	19,5 (1,3 [#])	18,5 (0,7 [#])	18,4 (0,7 [#])	18,3 (0,6 [#])	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)&
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)	5* (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	4,1 (0,1 [#])	4,2 (0,1 [#])	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymbem, 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^^
PtGA (SD)																		
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
Wcześniej sze leczenie 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 sze leczenie fototerapią PUVA, n (%)	21 (37)	23 (42)	bd	bd	bd	69 (35)	63 (32)	65 (34)	bd	bd	67* (69,8)	32* (69,6)	33 (23,4)	20 (29,4)	27 (19,4)	12 (16,7)	bd	bd
Wcześniej sze	27	26	bd	bd	bd	112	111	118	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 ^{^^}
leczenie fototerapią UVB, n (%)	(47)	(47)				(57)	(57)	(61)										
Wcześniej szła 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
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 podskórnie 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*

16.5.2.2. Infliksymab vs placebo

Tabela 321.

Kryteria	<i>SPIRIT (II A)</i>	<i>EXPRESS (II A)</i>	<i>EXPRESS II (II A)</i>	<i>Torii 2010 (II A)</i>
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 włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (*SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*)

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 podstawnokomórkowego 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 322.
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)

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

Parametr	SPIRIT (II A)		EXPRESS (II A)		EXPRESS II (II A)		Torii 2010 (II A)	
	INF	PL	INF	PL	INF	PL	INF	PL
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 acytretyną, n (%)	bd	bd	80 (26,7)	30 (39,0)	49 [^] (15,6)	30 [^] (14,4)	bd	bd
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

16.5.2.3. Adalimumab vs placebo

Tabela 323.
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; • Łuszczycza plackowata ≥ 1 roku, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; • Średnio lub mocno nasilona 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 leczenie inhibitorami TNF lub metotreksatem była niewystarczająca. <p>Uwaga: Kobietom w wieku reprodukcyjnym 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 łuszczycza plackowata ≥ 6 miesięcy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; • Średnio lub mocno nasilona 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 łuszczycza plackowata (umiarkowana do ciężkiej) od ≥ 6 m-cy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania; • Średnio lub mocno nasilona 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 wykluczenia

- 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 prze-rzutami i/lub rakiem umiejscowionym w szyjce macicy);
- Obniżona odporność.
- 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).
- Zastosowana w przeszłości terapia inhibitorami TNF, obecność innych aktywnych chorób skóry lub skórnych infekcji;
- Zdiagnozowany systemowy toczeń 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 anti-HIV, zapalenie wątroby typu B, antygen powierzchniowy, przeciwciała anti-HCV, aktywna choroba infekcyjna lub immunosupresyjna lub nieprawidłowe wyniki krwi, prób wątrobowych lub nerkowych.

Tabela 324.
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)

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

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.

16.1. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencje		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

16.2. Opis zastosowanych skal

16.2.1. Skale cenijące stopień nasilenia choroby

16.2.1.1. Skala PASI (Psoriasis Area and Severity Index)^{14, 15}

Powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej wskaźnikiem określającym stopień nasilenia łuszczycy jest skala PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) opracowana przez Fredrikssona i Peterssona w 1978 roku. 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. Wartość PASI jest sumą wskaźników obliczonych osobno dla 4 obszarów skóry przyjmując, że:

- kończyny dolne (*legs*) zajmują 40%,
- tułów (*body*) zajmuje 30%,
- kończyny górne (*arms*) zajmują 20%,
- głowa (*head*) zajmuje 10%.

Dla każdego obszaru z osobna ocenia się jego powierzchnię objętą procesem chorobowym uzyskując wskaźnik od 0-6.

Tabela 325.

Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI¹⁶¹⁷

Obszar (A – area)	0%	< 10%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Wskaźnik	0	1	2	3	4	5	6

Dla każdego obszaru z osobna ocenia się również stopień nasilenia w skali 0-4 (gdzie 0 to brak nasilenia, 1 – małe, 2 – umiarkowane, 3 – znaczne i 4 maksymalne nasilenie) osobno dla każdego z następujących parametrów:

- świąd (I – *itching*);
- zaczerwienienie (E – *erythema*);
- stopień złuszczenia skóry (S – *scaling*);
- grubość w obrębie zmian (T – *thickness*).

¹⁴ Kanikowska A, Pawlaczek M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna* 2006, 8 (2): 132-136

¹⁵ Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. http://www.lekseek.com/PDF/luszczycyca_2007.pdf

¹⁶ Kanikowska A, Pawlaczek M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna* 2006, 8 (2): 132-136

¹⁷ Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. http://www.lekseek.com/PDF/luszczycyca_2007.pdf

Następnie oblicza się wskaźniki dla poszczególnych obszarów skóry i sumuje wg wzorów, gdzie A oznacza procent zajętej powierzchni skóry:

$$(I_{\text{head}} + E_{\text{head}} + S_{\text{head}} + T_{\text{head}}) \times A_{\text{head}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{head}}$$

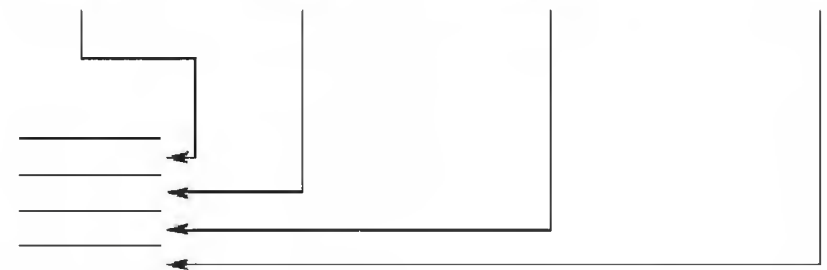
$$(I_{\text{arms}} + E_{\text{arms}} + S_{\text{arms}} + T_{\text{arms}}) \times A_{\text{arms}} \times 0,2 = \text{Total}_{\text{arms}}$$

$$(I_{\text{body}} + E_{\text{body}} + S_{\text{body}} + T_{\text{body}}) \times A_{\text{body}} \times 0,3 = \text{Total}_{\text{body}}$$

$$(I_{\text{legs}} + E_{\text{legs}} + S_{\text{legs}} + T_{\text{legs}}) \times A_{\text{legs}} \times 0,4 = \text{Total}_{\text{legs}}$$

$$\text{PASI} = \text{Total}_{\text{head}} + \text{Total}_{\text{arms}} + \text{Total}_{\text{body}} + \text{Total}_{\text{legs}}$$

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień, naciek, łuska	brak	lekki	średni	nasilony	bardzo nasilony		
Powierzchnia	0	< 10%	≥ 10 < 30%	≥ 30 < 50%	≥ 50 < 70%	≥ 70 < 90%	≥ 90%

	głowa (G)	tułów (T)	kończyny górne (KG)	kończyny dolne (KD)
rumień (E)	_____	_____	_____	_____
naciek (I)	_____	_____	_____	_____
łuska (D)	_____	_____	_____	_____
suma = E + I + D	_____	_____	_____	_____
powierzchnia (A)	_____	_____	_____	_____
suma × A	_____	_____	_____	_____
	× 0,1 =	× 0,3 =	× 0,2 =	× 0,4 =
	_____	_____	_____	_____
				
+	_____			
PASI =	_____			

Podsumowując, należy podkreślić, iż zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany).

16.2.1.2. Skala BSA (Body Surface Area) ¹⁸

Wskaźnik BSA (Body Surface Area) ocenia procentową rozległość zmian łuszczycowych. Wyróżnia się kilka stopni zaawansowania łuszczycy:

- łuszczyca lekkiego stopnia (zmiany obejmują < 5% powierzchni ciała);

¹⁸ Kanikowska A, Pawlaczek M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. Dermatologia Kliniczna 2006, 8 (2): 132-136

- łuszczycy umiarkowanego stopnia (zmiany między 5 a 20% powierzchni ciała, choć część ekspertów uważa, że górna granica powinna wynosić 10% w przypadku zmian na rękach i stopach);
- łuszczycy umiarkowanego-zaawansowanego stopnia (zmiany między 20 a 30%, mniej w przypadku zmian na rękach i stopach);
- łuszczycy zaawansowanego stopnia (zmiany obejmują > 30% powierzchni ciała).

Okolicę ciała	Maksymalna powierzchnia [%]	BSA
głowa i szyja	9	____ %
prawa kończyna górna	9	____ %
lewa kończyna górna	9	____ %
klatka piersiowa	9	____ %
brzuch	9	____ %
górną część pleców	9	____ %
dolną część pleców	9	____ %
prawe udo	9	____ %
lewe udo	9	____ %
prawe podudzie	9	____ %
lewe podudzie	9	____ %
zewnątrzne narządy płciowe	1	____ %
razem	100	BSA całkowite ____ %

Uwaga: pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała

16.2.1.3. Skala PGA (Patient's Global Assessment)¹⁹

Wskaźnik PGA ocenia się między innymi w 7-stopniowej skali stopień zaawansowania łuszczycy, w której wyższy stopień wskazuje na cięższy stan choroby i kolejne cyfry oznaczają:

- 1 – brak objawów łuszczycy;
- 2 – stopień pośredni pomiędzy brakiem objawów, a następnym stopniem zaawansowania;
- 3 – nieznaczne uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/oraz rumień;
- 4 – stopień pośredni pomiędzy 3 a 5;
- 5 – umiarkowane uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/oraz rumień;
- 6 – znaczne uniesienie blaszki łuszczycowej;
- 7 – najbardziej nasilone zmiany w postaci uniesienia blaszki łuszczycowej, łuszczenia i/lub rumienia.

Należy podkreślić, iż w zależności od praktyki lekarskiej oraz regionu możemy mieć również do czynienia z 6-punktową skalą PGA (często wykorzystywaną we włączonych badaniach) czy nawet ze skalą PGA 4-punktową.

¹⁹ Kanikowska A, Pawlaczek M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. Dermatologia Kliniczna 2006, 8 (2): 132-136

16.2.2. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia

16.2.2.1. Kwestionariusz SF-36 (*Short form – 36*)

Twórcą skali SF-36 jest Ware. Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pytań pogrupowanych w 8 kategoriach, 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 0–100 punktów dla każdej z ośmiu części kwestionariusza. 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.

16.2.2.2. Skala DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

Skala DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) została utworzona przez Finlay'a i Khana w 1994 roku. Kwestionariusz DLQI składa się z dziesięciu pytań (itemów), specyficznych dla chorób skóry, stworzonych w celu oceny wpływu schorzeń skóry na jakość życia pacjenta (funkcjonowanie pacjenta i podejmowanie decyzji uwarunkowanych nasileniem dolegliwości) w czasie ostatnich 7 dni. Skala nie ocenia stanu psychicznego i samopoczucia pacjenta. Skala przeznaczona jest dla osób powyżej 16 r.ż. Odpowiedź na każde pytanie jest złożona z 4 podpunktów określających stopień dolegliwości, ocenianych w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Wartość wskaźnika DLQI jest sumą punktów od 0 do 30 z odpowiedzi na każde pytanie kwestionariusza, która jest odwrotnie proporcjonalna do jakości życia pacjenta. Kwestionariusz ocenia następujące domeny: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienną aktywność, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste oraz leczenie.

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.

1. W jakim stopniu odczuwał(a) Pan(i) w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu był(a) Pan(i) zakłopotany/zakłopotana lub zażenowany/zażenowana stanem swojej skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
4. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
5. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
6. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
7. Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	tak nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeśli odpowiedział Pan(i) „nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
9. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
10. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>

16.2.2.3. Skala 17-HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)

Skala 17-HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale*) została opracowana w 1960 roku i jest obecnie złotym standardem wśród narzędzi psychoetrycznych. Zawiera ona 17 pytań służących do oceny stopnia nasilenia depresji i przeprowadzana jest przez doświadczonego obserwatora. Skala 17-Ham-D umożliwia ocenę takich objawów depresji, jak: obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia rytmu dobowego, zaburzenia snu, spowolnienie psychomotoryczne, obniżenie libido, zaniżenie samooceny, poczucie winy, hipochondria, spadek masy ciała, lęk psychiczny i somatyczny oraz współlistniejące dolegliwości somatyczne. Lekarz wykonujący test może zastosować 3- lub 5-stopniową gradację oceny ilościowej objawów klinicznych. Suma punktów uzyskanych z 17 zagadnień jest oceniana wg następującego schematu:

- 0-7 pkt – stan prawidłowy;
- 8-13 pkt – łagodna depresja;
- 14-18 pkt – umiarkowana depresja;
- 19-22 pkt – ciężka depresja;
- 22 pkt – bardzo poważna depresja.

16.2.2.4. Skala depresji Becka (BDI, Beck Depression Inventory)

Skala Depresji Becka (BDI) 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).

16.2.2.5. Skala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)

Kwestionariusz FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) 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.

17. PIŚMIENICTWO

17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
3. „Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)” IA Kraków, 2012.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.
9. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
10. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6).

17.2. Badania pierwotne włączone do analizy głównej

Etanercept vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

Gotllieb 2003

1. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N i wsp. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003 Dec; 139 (12): 1627-32; discussion 1632.

Leonardi 2003

2. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003 Nov 20; 349 (21): 2014–22.
3. Feldman ST, Kimball AB, Krueger GG i wsp. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 2005 Nov.; 53 (5): 887–9.

4. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL i wsp. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2006; 17: 9–17 (publikacja dotycząca fazy *extension*)
5. Krueger GG, Elewski B, Papp K i wsp. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar; 54 (3 Suppl 2): S112–9 (publikacja dotycząca fazy *extension*).

Papp 2005

6. Papp KA, Tyring S, Lahfa M i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun; 152 (6): 1304–12.
7. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY i wsp. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005 Dec.; 153 (6): 1192–9.

Tyring 2006

8. Tyring S, Gottlieb A, Papp K i wsp. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006 Jan.† 367 (9504): 29–35.
9. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y i wsp. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007 Jun; 143 (6): 719 –26 (publikacja dotycząca fazy *extension*).

van de Kerkhof 2008

10. Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159:1177-1185.
11. Reich K, Segaert S, van de Kerkhof P et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2009; 219:239-249.

Strober 2011

12. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and Safety Results from a Phase III, Randomised Controlled Trial Comparing the Safety and Efficacy of Briakinumab to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol* 2011.

Gottlieb 2011

13. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and Safety of Briakinumab Versus Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol* 2011.

Bagel 2012

14. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):86-92.

Infliksymab vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

SPIRIT:

15. Gottlieb AB, Evans R, Li S i wsp. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J AM Acad Dermatol.* 2004 Oct; 51 (4): 534-42.
16. Feldman SR, Gordon KB, Bala M i wsp. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005 May; 152 (5): 954-60.

EXPRESS:

17. Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005 Oct; 15-21; 366 (9494): 1367-74.
18. Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Jun; 154 (6): 1161-8.
19. Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2007 Sep-Oct; 17 (5): 381-6. Epub 2007 Aug 2.
20. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224-31.

EXPRESS II

21. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD i wsp. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan; 56 (1): 31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.
22. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008 Sep; 159(3): 704-10.

Torii 2010

23. Torii H, Nakagawa H, Japanese-Infliximab Si. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of dermatological science* 2010; 59: 40-9.

Adalimumab vs placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

CHAMPION

24. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i wsp. CHAMPION Study Investigators, Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar; 158 (3): 558-66. Epub 2007 Nov 28.
25. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from

a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158: 549-557.

26. Reich K, Sigorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: Comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. J Am Acad Dermatol 2010;63(6):1011-8.
27. Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: Subanalysis of the CHAMPION study. Br J Dermatol 2011;165(2):399-406.

REVEAL

28. Menter A, Tying SK, Gordon K i wsp. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan; 58 (1): 106-15. Epub 2007 Oct 23.
29. Revicki DA, Willian MK, Menter A i wsp. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2007; 18 (6): 341-50.
30. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010; 63(3): 448-56.
31. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Am J Clin Dermatol 2011; 12(1): 51-62.

Asahina 2010

32. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. The Journal of dermatology 2010; 37: 299-310.

Etanercept vs ustakinumab w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

ACCEPT

33. Griffiths CEM, Strober Be, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. New Engl J Med 2010; 362:118-128.

17.3. Wyniki innych systematycznych badania wtórnych

1. Weinberg JM. An Overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, and Alefacept as Biologic Therapy for Psoriasis. Clin Ther 2003; 25 (10): 2487-505.
2. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. J Rheumatol 2006; 33 (7): 1447-51.

3. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kalnth A, Khadjesari Z, Bravo VY, et al. A systematic review of the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of efalizumab and etanercept within their licensed indications for the treatment of psoriasis. - NICE Technology Assessment Report Health Technol Assess 2006.
4. Thomson A, Chrisp P. Etanercept in psoriasis: The evidence of its therapeutic impact. *Core Evid* 2007; 2 (1):51-62.
5. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R, Mierzwinski UM. Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness (Structured abstract). Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007.
6. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The dermatology life quality index: Assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156(5):945-50.
7. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *Br J Dermatol* 2008;159:274-85.
8. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159(3):513-26.
9. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1237-54.
10. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, William MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009; 219(3):209-18.
11. Levy-Roy A, Porcher R, De Fonclare AL, Morel P, Dupuy A. [Efficacy of TNF-alpha antagonists for plaque type psoriasis: a systematic review and graphical presentation]. *Ann Dermatol Venereol* 2009 Apr;136(4):315-22.
12. Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). *Clin Evid (Online)*. 2009 Jan 9;2009. pii: 1706.
13. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Klin* 2009;104(2):125-36.
14. Langley RG, Strober BE, Gu Y, Rozzo SJ, Okun MM. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1349-58.
15. Hankin CS, Bhatia ND, Goldenberg G, Bronstone A, Dunn JD, Burgoyne D, et al. A comparison of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* 2010; 22(1): 17-27.
16. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6):1035-50.
17. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2011; 306(8): 864-71.

18. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wojcik R, Reich A. Systematic review and mixed treatment comparison of biologic therapies in psoriasis. *Dematol Kliniczna* 2011; 13(4): 215-28.
19. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012; 166(1): 179-88.
20. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012. 2012 Mar 9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04492.x. [Epub ahead of print].
21. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2006, 2010). Etanercept and efilizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103.
22. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146.
23. Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 2:49-54.
24. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134.
25. Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 1:55-60.
26. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009, 2010). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180.
27. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 3:61-6.
28. Croxtall JD Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*, 2011, 71(13):1733-53.
29. Laws PM, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(2):155-64.
30. Wu Y, Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):72-82.

17.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®.[zaktualizowana: 31-07-2012 r.]

6. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 06-08-2012 r.]
7. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 06-08-2012 r.]
8. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 06-08-2012 r.]
9. www.doublecheckmd.com [data przeszukiwania bazy: 06-08-2012 r.]
10. www.rxlist.com [data przeszukiwania bazy: 06-08-2012 r.]
11. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088590.pdf>
12. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a602013.html>
13. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *The New England journal of medicine* 2003;349:2014-22.
14. Krueger GG, Elewski B, Papp K, Wang A, Zitnik R, Jahreis A. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3 SUPPL. 2): S112-S119.
15. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treat* 2006; 17(1): 9-17.
16. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *The British journal of dermatology* 2005; 152: 1304-12.
17. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719-26.
18. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *The British Journal of Dermatology* 2008; 159: 1177-85.
19. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8): 928-37.
20. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol* 2010 Sep 16.
21. Badanie NCT00195507 (CRYSTEL) odnalezione na stronie Clinical Trials
22. Ortonne JP, Tad'eb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *The British journal of dermatology* 2009; 161: 1190-5.
23. Dauden E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused

- etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1374-82.
24. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598-603.
 25. Prinz JC, FitzGerald O, Boggs RL, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, Molta CT, Freundlich B. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J EADV* 2011; 25: 559-564.
 26. Sterry W, Ortonne J-P, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, Estojak J, Molta CT, Freundlich B. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340: c147.
 27. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, Miracapillo A, Pezza M, Vena GA. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 225-9.
 28. Badanie *NCT00332332* odnaleziona na stronie Clinical Trials.
 29. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011; 164(5): 1091-6.
 30. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: A study of 103 Italian patients. *Acta Derm - Venereol* 2011; 91(1): 44-9.
 31. van Lumig PPM, Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011.
 32. Driessen RJB, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: The influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009; 160(3): 670-5.
 33. Kimball A, Pariser D, Kricorian G, Gelfand J. Safety update from OBSERVE-5, a long-term safety surveillance registry of etanercept therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3): AB129.
 34. Sanchez-Regana M, Dilme E, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Ferran M, et al. Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: Results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010; 101(2): 156-63.
 35. Kokelj F, Tothova SM, Patamia M, Trevisan G. Our experience with etanercept in the treatment of psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14 (4): 241-245.
 36. Adamski Z., Dudziak M., Zakrzewska K. Etanercept w praktyce klinicznej-doświadczenia własne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów. *Postępy dermatologii i alergologii* XXVIII; 2011/6.
 37. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Castera E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-(alpha) antagonist therapy. *South Med J* 2009; 102(11): 1133-40.
 38. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6):1035-50.

6. Song F., Altman D.G. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003, 326 (1): 1 – 5.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004). Data for coming into operations: June 2005.
9. Reich A, Szpiewowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna* 2011, 13 (2): 57-68.
10. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
11. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
12. Załącznik Nr 2 do Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Katalog świadczeń do sumowania). 5.53.01.0001430 Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia.
13. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (Katalog świadczeń odrębnych). 5.52.01.0001490 Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy.
14. Szpiewowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
15. FDA Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva From the U.S. Market- 2009 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143347.htm>
16. EMA 2009 - Public Statement on Raptiva (efalizumab) –Withdrawal of the marketing authorization I the European Union http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000060.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
18. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RL, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5):559-64.

19. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2010;340:c147.

17.6. Badania wyłączone z analizy

Przedstawiono powody wykluczenia dla badań analizowanych w postaci pełnych tekstów, nie zamieszczono badań odrzuconych, jako duplikaty lub na podstawie analizy tytułów i streszczeń. Nie przedstawiono również powodów wykluczenia abstraktów.

17.6.1. Nieadekwatna populacja

1. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 9; 357 (9271): 1842–7.
2. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD i wsp. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun; 48 (6): 829–35
3. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006 Oct;55(4):598-606.
4. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, Hsu S, Lebwohl MG, Bebo J, et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011.
5. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark JJ, Eisen D, Amy XH, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat* 2006;17(5):279-87.
6. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: Efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011;147(4):429-36.
7. Mease PJ, Goffe BS, Metz J i wsp. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29; 356 (9227): 385–90.
8. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(5):812-8.
9. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX i wsp. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50 (7): 2264–2272.
10. Nair B, Raval G, Mehta P. TNF-alpha inhibitor etanercept and hematologic malignancies: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82(11):1022-4.
11. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:71.
12. Shikhar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2007;18(1):25-31.

13. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG i wsp. Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group, Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17; 358 (3): 241-51.

17.6.2. Nieadekwatna interwencja

14. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, Stratigos AJ, Avgerinou G, Kostaki M, et al. Sequential treatment with biologics: Switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1413-20.
15. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: A review. *Acta Derm - Venereol* 2010;90(4):341-9.
16. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008;216(4):312-6.

17.6.3. Brak grupy kontrolnej

17. Adamski Z., Dudziak M., Zakrzewska K. Etanercept w praktyce klinicznej-doświadczenia własne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów. *Postępy dermatologii i alergologii XXVIII*; 2011/6.
18. Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M, Nistico S, Chimenti S. Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis [11]. *Br J Dermatol Suppl* 2005;152(1):187-9.
19. De Felice C, Mazzotta A, Esposito M, Bianchi L, Chimenti S. High-dose initiation of etanercept in psoriatic arthritis and plaque psoriasis: Efficacy, safety and impact on patients' quality of life. *J Dermatol Treat* 2006;17(6):355-8.
20. Gonzalez-Chavez JR, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez Casiano MA. Puerto Rico psoriasis study group: efficacy and safety of etanercept. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(6):735-9.
21. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):241-51.
22. Mahiques SL, Martinez-Menchon T, Sanchez Carazo JL, Perez-Ferriols A, Soriano Navarro CJ, Fortea Baixauli JM. [Refractory psoriasis treatment with etanercept]. *Med Clin (Barc)* 2005 Sep 24;125(10):371-3.
23. Paul C, Stalder JF, Thaci D, Vincendon P, Brault Y, Kielar D, et al. Patient satisfaction with injection devices: A randomized controlled study comparing two different etanercept delivery systems in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(4):448-55.
24. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat* 2012.

17.6.4. Brak poszukiwanego komparatora

25. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A i wsp. Once-weekly administration of high-dosage etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006 Jan-Mar; 19 (1): 225–9
26. Campione E, Mazzotta A, Paterno EJ, Diluvio L, Prinz JC, Chimenti S. Effect of calcipotriol on etanercept partial responder psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis patients. *Acta Derm -Venereol* 2009;89(3):288-91.
27. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliodori K, Stramazotti D, et al. CTACK/CCL27 expression in psoriatic skin and its modification after administration of etanercept. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1155-60.
28. Dauden E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1374-82.
29. De Simone C, D'Agostino M, Capizzi R, Capponi A, Venier A, Caldarola G. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011 Jun 22.
30. Gambichler T, Kreuter A, Scola N, Tigges C, Skrygan M. Etanercept plus narrowband UVB phototherapy is superior to etanercept monotherapy of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:45-6.
31. Gisondi P, Del GM, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *The British journal of dermatology* 2008;158:1345-9.
32. Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:896-904.
33. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: An observational study. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(5):319-24.
34. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
35. Ortonne JP, Tadeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *The British journal of dermatology* 2009;161:1190-5
36. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprogel P, Unnebrink K, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Jan 9; 25: 1012-1020.
37. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RL, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5):559-64.

38. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2010;340:c147.
39. Study NCT00195507 (CRYSTEL) [odnaleziona na stronie Clinical Trials](#)
40. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR, et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2011 Apr;64(4):671-81.
41. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010 Aug;163(2):402-11.

17.6.5. Nieadekwatne punkty końcowe

42. Martínez AE, Reynoso-von DC, Hernández SE, González OM. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res* 2007;299:461-5.
43. Paul C, Stalder J, Thaci D, Vincendon P, Brault Y, Kielar D, et al. Patient satisfaction with injection devices: A randomized controlled study comparing two different etanercept delivery systems in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011.

17.6.6. Badania obserwacyjne (brak RCT, postmarketingowe, praktyka kliniczna, IV fazy)

44. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, Camplone G, Cantoresi F, Caproni M, et al. Treating psoriasis with etanercept in Italian clinical practice: Prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clin Drug Invest* 2010;30(8):507-16.
45. Antoniou C, Vergou T, Dessinioti C, Stratigos AJ, Avgerinou G, Stavropoulos P, et al. Etanercept: effectiveness and safety data of a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Jul 29.
46. Ahmad K, Rogers S. Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 1010-1014.
47. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Ceballos EH. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):683-7.
48. Berends MA, Driessen RJ, Langewouters AM, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de-Jong EM. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *The Journal of dermatological treatment* 2007;18:76-83.
49. Bewley A, Cerio R, Clement M, Hunt S, Lucke T, Ratnavel R, et al. Current application of National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance in the management of patients with severe psoriasis: A clinical audit against NICE guidance in seven National Health Service specialist dermatology units in England. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(6):602-6.
50. Brunasso AMG, Massone C. Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor-(alpha) agents for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):781-5.

51. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: A study of 103 Italian patients. *Acta Derm - Venereol* 2011;91(1):44-9.
52. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Nov 25.
53. De Miguel R, El-azhary R. Efficacy, safety, and cost of Goeckerman therapy compared with biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2009;48(6):653-8.
54. Driessen RJB, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: The influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009;160(3):670-5.
55. Esposito M, Mazzotta A, De Felice C, Papoutsaki M, Chimenti S. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol* 2006;155(1):156-9.
56. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1091-6.
57. Gladman D, Bombardier C, Thorne C, Haraoui B, Khraishi M, Rahman P, et al. Effectiveness and safety of etanercept in patients with psoriatic arthritis in a Canadian clinical practice setting. *J Rheumatol* 2010;37(6):1285-6.
58. Jimenez-Puya R, Gomez-Garcia F, Amorrinch-Campos V, Moreno-Gimenez JC. Etanercept: Efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(4):402-5.
59. Kircik LH. Topical calcipotriene 0.005% and betamethasone dipropionate 0.064% maintains efficacy of etanercept after step-down dose in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open label trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10(8):878-82.
60. Kokelj F, Tothova SM, Patamia M, Trevisan G. Our experience with etanercept In the treatment of psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14 (4): 241–245.
61. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: Epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009;2:9-13.
62. Study NCT00332332: Canadian Assessment of Patient Outcomes and Effectiveness of Enbrel (Etanercept) in Psoriasis) odnaleziona na stronie Clinical Trials: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&rslt=&type=&cond=&intr=&outc=&lead=&spons=&id=NCT00332332+&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e=
63. Sanchez-Regana M, Dilme E, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Ferran M, et al. Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: Results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010;101(2):156-63.
64. Sen AP, Onsun N, Su O, Cinkaya A. Comparison of efficiency and adverse effects of etanercept, infliximab and adalimumab in patients with psoriasis vulgaris. *Turkderm Deri Hast Frengl Ars* 2012;46(1):11-4.
65. Toh S, Li L, Harrold LR, Bayliss EA, Curtis JR, Liu L, et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: Does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepldemiol Drug Saf* 2012;21(5):524-34.

66. Tyc-Zdrojewska E., Kaszuba a., Michalak I., Kaszuba a. Preparaty biologiczne w terapii łuszczycy- doświadczenie własne. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 468-479.
67. van Lumig PPM, Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011.
68. van Lumig PP, Driessen RJ, Roelofs-Thijssen MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Relevance of laboratory investigations in monitoring patients with psoriasis on etanercept or adalimumab. Br J Dermatol 2011 Aug;165(2):375-82.
69. Zaragoza V, Perez A, Sanchez JL, Oliver V, Martinez L, Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. Actas Dermo-Sifiliogr 2010;101(1):47-53.

17.6.7. Badanie wtórne (w tym wytyczne kliniczne)

70. Bachmann F, Kokolakis G, Sterry W, Philipp S. Etanercept overview of clinical experience in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Int J Clin Rheumatol 2011;6(2):135-55.
71. Bahner JD, Cao LY, Korman NJ. Biologics in the management of psoriasis. Clin Cosmet Invest Dermatol 2009;2:111-28.
72. Bechtel M, Sanders C, Bechtel A. Neurological complications of biologic therapy in psoriasis: A review. J Clin Aesthetic Dermatol 2009;2(11):28-33.
73. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Castera E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF- (alpha) antagonist therapy. South Med J 2009;102(11):1133-40.
74. Brown BC, Warren RB, Grindlay DJC, Griffiths CEM. What's new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of systematic reviews on psoriasis published in 2007 and 2008. Clin Exp Dermatol 2009;34:664-7.
75. Chiu HY, Hsueh PR, Tsai TF. Clinical experience of QuantiFERON(registered trademark)-TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor blockers in Taiwan. Br J Dermatol 2011;164(3):553-9.
76. Claes Christa, Kulp Werner, Greiner W. Therapy of moderate and severe psoriasis. GMS Health Technology Assessment 2006, vol 2.
77. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. Arthritis Care Res 2008;59(7):996-1001.
78. Croom KF, McCormack PL. Adalimumab: In plaque psoriasis. Am J Clin Dermatol 2009;10(1):43-50.
79. de Groot M, Appelman M, Spuls PI, de Rie MA, Bos JD. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. Br J Dermatol 2006;155(4):808-14.
80. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, Strober BE, Simiens MA, Dunn M, et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. The British journal of dermatology 2007;156:138-42.
81. Farhi D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: Review of three multicenter clinical trials. Drugs Today 2010;46(4):259-64.

82. Galindo MP, Bartlett BL, Gewirtzman A, Mendoza N, Tremaine AM, Tyring SK. Etanercept: An overview of its role in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(3):305-10.
83. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, Van Der Kerkhof PCM, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 SUPPL. 2):S92-S100.
84. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul 11.
85. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, Chang T. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S101-11.
86. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, Hsu S, Lebwohl MG, Bebo J, et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):537-45.
87. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148(1):95-102.
88. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *The British journal of dermatology* 2007;157:1275-7.
89. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8): 928-37.
90. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: A review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):617-32.
91. Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):517-9.
92. Martin Gonzalez B, Sanchez-Carazo JL, Perez-Ferriols A, Laguna C, Oliver V, Alegre V. Clinical experience with etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2008;99(7):540-5.
93. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012;304(2):87-113.
94. Nguyen TU, Koo J. Etanercept in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009;2:77-84.
95. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol* 2010 Sep 16.
96. Papp KA, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Gupta SR, Bao Y, et al. Effects of adalimumab versus placebo on risk of symptom worsening in psoriasis and subsequent impacts on health-related quality-of-life: analysis of pooled data from two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trials. *Clin Drug Investig* 2011;31(1):51-60.
97. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol* 2011;164(2):434-41.

98. Papp KA. The safety of etanercept for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manage* 2007;3(2):245-58.
99. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(1):7-15.
100. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tyring S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: Short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012 Aug;67(2):245-56.
101. Philipp S, Morcinietz CS, Wallace L, Sterry W. Biologics for the treatment of psoriasis. *G Ital Dermatol Venerol* 2007; 142: 567-91.
102. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216(3):260-70.
103. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:75.
104. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):369-75
105. Sanchez Carazo JL, Santos LM, Martinez VO. Safety of etanercept in psoriasis: A critical review. *Drug Saf* 2006;29(8):675-85.
106. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28(10):935-45.
107. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *The British journal of dermatology* 2008;159:322-30.
108. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Jul 8.
109. Sauder DN, Mamelak AJ. Understanding the new clinical landscape for psoriasis: A comparative review of biologics. *J Cutaneous Med Surg* 2004;8(4):205-12.
110. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutaneous Med Surg* 2005;24(1):28-36.
111. van de Kerkhof PCM. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *JEADV* 2006; 20: 639-650.
112. Weinberg JM, Buchholz R, Scheinfeld N. Evidence-based review of biologic therapy for psoriasis: Infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *Adv Stud Med* 2005;5(4):195-206.
113. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate to severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(1): 9-13.
114. Zulaica A, Perez-Perez L, Allegue F. Short term efficacy and safety of etanercept in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010;101(SUPPL. 1):5-11.

17.6.8. Opisy przypadków (case reports)

115. Alcaide AJ, Barrera MV, Habicheyn S, Lopez N, Mendiola MV, Herrera E. Safety of etanercept therapy in a patient with psoriasis, Down's syndrome and concomitant hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(12): 1514-6.
116. Bovenschen JH, Kop EN, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Etanercept-induced lichenoid reaction pattern in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2006;17(6):381-3.
117. Armengot-Carbo M, Velasco M, Giner R, Gimeno E. Acute Hepatitis C in a Patient Receiving Etanercept. *Actas Dermosifiliogr* 2012 May 9.
118. Collazo MH, Gonzalez JR, Torres EA. Etanercept therapy for psoriasis in a patient with concomitant hepatitis C and liver transplant. *P R Health Sci J* 2008;27(4):346-7.
119. Costa LA, Belinchon I, Betlloch I, Perez-Crespo M, Mataix J. Multiple lentiginos arising in resolving psoriatic plaques after treatment with etanercept. *Dermatol Online J* 2008;14(1):11.
120. Clelland S, Hunek JR. Etanercept injection site reaction. *Dermatol Nurs* 2005 Oct;17(5):375.
121. Comte C, Guillhou JJ, Guillot B, Dereure O. Rapid onset and fatal outcome of two squamous cell carcinomas of the genitalia in a patient treated with etanercept for cutaneous psoriasis. *Dermatology* 2008;217(3):284-5.
122. Diez Pina JM, Gomez OV, Alises SM, Garcia Jimenez JD, Alvarez DA, Bolado MPR. Etanercept as a possible trigger of fatal pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2008;44(7):393-5.
123. Davidovici BB, Sullivan-Whalen MM, Gilleaudeau P, Krueger JG. Differing effect of systemic anti psoriasis therapies on platelet physiology - a case report and review of literature. *BMC Dermatol* 2010;10.
124. De Simone C, Carbone A, Caldarola G. Etanercept therapy for psoriasis in a patient with numerous comorbidities. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(SUPPL. 1):49-50.
125. Fryrear II RS, Wiggins AK, Sanguenza O, Yosipovitch G. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma of the penis in a patient with psoriasis on etanercept therapy [1]. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6): 1026.
126. Garcia-Patos Briones V, Mollet Sanchez J. Long term efficacy and safety of etanercept in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010;101(SUPPL. 1):12-7.
127. Ganguly S. Leukemic phase of follicular lymphoma after treatment with etanercept in a patient with psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(2): 125-6.
128. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: The Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatol Treat* 2006;17(6):343-52.
129. Garcovich S, Manco S, Zampetti A, Amerio P, Garcovich A. Onset of lichen planopilaris during treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 2008 May;158(5):1161-3.
130. Garcia-Rabasco A, Sanchez-Carazo JL, Esteve A. Etanercept and neoplasms. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010;101(SUPPL. 1): 88-96.
131. Hanaoka BY, Libecco J, Rensel M, Hajj-Ali RA. Peripheral mononeuropathy with etanercept use: case report. *J Rheumatol* 2008 Jan;35(1):182.

132. Herrera E, Alcaide AJ. Intermittent use of etanercept in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010; 101(SUPPL. 1): 18-25.
133. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009;20(2):100-8.
134. Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. Onset of lichen planus during treatment with etanercept. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(SUPPL. 1): 55-6.

17.6.9. Artykuły poglądowe

135. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(6):859-66.
136. Dobosz A. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie łuszczycy. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=3010&art=1
137. Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. http://www.lekseek.com/PDF/luszczycyca_2007.pdf
138. Huryń Anita., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A., Żejmo M. Rola leków biologicznych w dermatologii. *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 2007, 53, 2, 8-13.
139. Kanikowska A, Pawlaczyk M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna* 2006, 8 (2): 132-136
140. Łuczowska M., Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005, 7: 38-49.
141. Neneman A., Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 447-453.
142. Nockowski P., Baran W. Nowoczesne podejście do leczenia łuszczycy. *Terapia* nr 3., z. 1 (163) marzec 2005.
143. Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska A, Szepietowski J. TNF-(alpha) inhibitors in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: How to choose the patient and monitor therapy? *Dematol Kliniczna* 2009;11(4):226-36.
144. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev Dermatol.* 2006; 1(1): 63-75.
145. Reich A, Szpiewowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna* 2011, 13 (2): 57-68.
146. Reich A, Szpiewowski J. Etanercept istotnie poprawia jakość życia pacjentów z łuszczycą: przegląd aktualnego piśmiennictwa. *Dermatologia Kliniczna* 2007, 9 (3): 189-191.
147. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1-13.
148. Zimmermann-Górska I. Zastosowanie leków biologicznych w chorobach reumatycznych. *Przewodnik Lekarza* 2007; 3: 40-47.

17.6.10. Listy, komentarze

149. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Katsambas A. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: Clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(8):979-82.
150. Downs AMR. Adalimumab vs. etanercept in psoriasis [12]. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(5):593.
151. Gomez-Gallego M, Meca-Lallana J, Fernandez-Barreiro A. Multiple sclerosis onset during etanercept treatment. *Eur Neurol* 2008;59(1-2):91-3.
152. Haroon M, Devlin J. Marked hypertriglyceridemia upon treatment with etanercept. *Jt Bone Spine* 2009 Oct;76 (5):570-1.
153. Kluger N, Girard C, Guillot B, Bessis D. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm -Venereol* 2009;89(3):332-4.
154. Migliore A, Bizzi E, Broccoli S, Lagana B. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. *Clin Rheumatol* 2012 Jan;31(1):193-4.
155. Murff HJ. Etanercept Improves skin lesions and symptoms of depression and fatigue in patients with moderate to severe psoriasis. *J Clin Outcomes Manage* 2006;13(3):135-6.
156. O'Regan Christopher. Errors noted in: Re: Migliore A, bizzi E, Broccoli S Lagana (2011). Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. Published on line June 21st 2011. *Clin Rheumatol* 2011, 30: 1647-1648.
157. Van Lumig PP, Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *Br J Dermatol* 2012 Feb;166(2):445-7.

17.6.11. Abstrakty

158. Augustin M, Remenyik E, Gomez Flores M, Kuligowski M, Pedersen R, Robertson D, et al. Patients with moderate/severe psoriasis report overall work impairment, with improvement on etanercept therapy: Results from the PRISTINE study. *Br J Dermatol* 2011;165(6):e38.
159. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Ashaye A, Kugelman L, et al. Safety of biologic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review, basic meta-analysis, and Bayesian mixed treatment comparison. *Pharmacotherapy* 2011;31(10):327e-8e.
160. Brodmerkel C, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Krueger J. Determining the extent to which clinically effective treatment, ustekinumab or etanercept, reverses the molecular disease profile of psoriatic skin: Comparisons of lesional, non-lesional and normal skin. *J Immunol* 2010;184 (1).
161. Guh D, Papp K, Lynde C, Bansback N, Zhang W, Qian H, et al. Impact of adalimumab on quality of life and depression in psoriasis patients: Results from PRIDE. *Value Health* 2010;13(3):A148.
162. Kimball A, Pariser D, Kricorian G, Gelfand J. Safety update from OBSERVE-5, a long-term safety surveillance registry of etanercept therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3): AB129.
163. Kimball AB, Sundaram M, Mulani PM, Bao Y. Quality of life effects of psoriasis skin symptoms affecting different body regions. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):AB202.

164. Koenig AS, Szumski A, Pedersen R, Robertson DH. Impact of etanercept therapy on glyemic control in a cohort of psoriatic patients: The pristine trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
165. Krueger J, Li K, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C. The molecular profile of psoriatic skin in responders to ustekinumab or etanercept following twelve weeks of treatment: Results from the ACCEPT trial. *Exp Dermatol* 2011;20(2):179-80.
166. Lin V, Ringold S, Devine B. Comparison of ustekinumab with other biologic agents for treatment of moderate-to-severe psoriasis: A Bayesian mixed treatment comparison approach. *Value Health* 2012;15(4):A99
167. Reich K, Sundaram M, Mulani PM, Bao Y. Indirect comparison suggests that adalimumab is associated with significantly more days of adverse event-free response versus etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):AB194.
168. Thaci D, Crowley J, Unnebrink K, Goldblum O. Adalimumab treatment of psoriatic nail disease in moderate to severe psoriasis including patients with hand and/or foot psoriasis. *Semin Cutaneous Med Surg* 2012;31(1):A5-A6.
169. Wilson JL, Standfield L, Paech D, Sunduram M, Mulani P. Comparative effectiveness of Adalimumab and Etanercept in patients with chronic plaque psoriasis. *Australas J Dermatol* 2012;53:54.

18. SPIS TABEL

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).....	38
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)	47
Tabela 3. Kryteria włączenia (wł.) i wykluczenia (wyl.) pacjentów z badania (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)	52
Tabela 4. Charakterystyka populacji wyjściowych (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	55
Tabela 5. Charakterystyka interwencji (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012).....	62
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)	64
Tabela 7. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012)	66
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)	74
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)	75
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)	76
Tabela 11. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (Gottlieb 2003)	76
Tabela 12. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2012).....	78
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).....	78
Tabela 14. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (van de Kerkhof 2008)	79
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, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	79
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).....	81
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)	82
Tabela 18. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (Gottlieb 2003)	82
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).....	83
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).....	84
Tabela 21. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (van de Kerkhof 2008)	84
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)	85
Tabela 23. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (Leonardi 2003, Papp 2005).....	87
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)	87
Tabela 25. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (Gottlieb 2003).....	87
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).....	89
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).....	89
Tabela 28. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (van de Kerkhof 2008)	90
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).....	91
Tabela 30. Średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PGA względem wartości wyjściowych: okres obserwacji: 24 tyg.; ETA 2x25 vs PL (Gottlieb 2003)	92

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).....	93
Tabela 32. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi w skali PGA 0/1 (Leonardi 2003, Papp 2005)	94
Tabela 33. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 (Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	95
Tabela 34. Iloraz szans wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)	96
Tabela 35. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 (van de Kerkhof 2008)	96
Tabela 36. Średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PtGA względem wartości wyjściowych; okres obserwacji: 24 tyg.; ETA 2x25 vs PL (Gottlieb 2003)	97
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> bądź <i>severe</i> w skali PtGA w 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008).....	98
Tabela 38. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku <i>good</i> w skali PtGA po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005).....	99
Tabela 39. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku <i>severe</i> w skali PtGA (Leonardi 2003, Papp 2005)	100
Tabela 40. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku <i>good</i> w skali PtGA po 12 tyg. leczenia – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005).....	102
Tabela 41. Zestawienie parametrów EBM dotyczących efektywności klinicznej dla punktu końcowego: wystąpienie wyniku <i>severe</i> w skali PtGA (Leonardi 2003, Papp 2005)	103
Tabela 42. Iloraz szans wystąpienia wyniku <i>good</i> oraz <i>severe</i> w skali PtGA po 12 tyg. obserwacji – etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008).....	103
Tabela 43. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w skali PtGA (van de Kerkhof 2008).....	104
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> (brak świądu) bądź <i>severe</i> (ciężki świąd) w 12 tyg. obserwacji; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (Papp 2005)..	105
Tabela 45. Obliczone ilorazy szans wystąpienia wyniku <i>good</i> (brak świądu) lub <i>severe</i> (ciężki świąd) po 12 tyg. leczenia (Papp 2005)	105
Tabela 46. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku <i>good</i> (brak świądu) (Papp 2005)	106
Tabela 47. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia wyniku <i>severe</i> (ciężki świąd) (Papp 2005)	107
Tabela 48. Średnia poprawa liczby punktów względem wartości wyjściowych w ocenie stanu świądu skóry w 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej (Papp 2005)	108
Tabela 49. Średnia zmiana (poprawa) wartości wskaźnika BSA względem wartości wyjściowych wyrażona w procentach; okres obserwacji 24 tyg; ETA 2x25 vs PL (Gottlieb 2003)	108
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)	110

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).....	112
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)	113
Tabela 53. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: uzyskanie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (Papp 2005)	114
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)	114
Tabela 55. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: uzyskanie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (Papp 2005)	115
Tabela 56. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej dla punktu końcowego: znacząca klinicznie odpowiedź w skali DLQI (Strober 2011, Gottlieb 2011)	116
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)	116
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)	117
Tabela 59. Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36 po 12 tygodniach leczenia (Papp 2005)	118
Tabela 60. Jakość życia mierzona wg kwestionariusza SF-36 (komponenty-dolegliwości bólowe, aktywność społeczna) po 12 tygodniach leczenia (Papp 2005)	118
Tabela 61. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D po 12 tygodniach leczenia (van de Kerkhof 2008).....	119
Tabela 62. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-VAS po 12 tygodniach leczenia (van de Kerkhof 2008).....	119
Tabela 63. Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D po 12 tygodniach leczenia (Tying 2006) .	120
Tabela 64. Ocena skuteczności leczenia w skali BDI po 12 tygodniach leczenia (Tying 2006)	121
Tabela 65. Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F po 12 tygodniach leczenia (Tying 2006, van de Kerkhof 2008)	122
Tabela 66. Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne (Tying 2006, Leonardi 2003, Papp 2005, Gottlieb 2003)	124
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, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011).....	125
Tabela 68. Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia (Gottlieb 2003, Papp 2005).....	126
Tabela 69. Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia (Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)	127

Tabela 70. Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNT wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA 1x50 vs PL (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	128
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 (<i>Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011</i>).....	129
Tabela 72. Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg. (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	131
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 (<i>Gottlieb 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008</i>).....	132
Tabela 74. Obliczona wartość NNT dla punktu końcowego: rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności (<i>Gottlieb 2003, Papp 2005</i>)	133
Tabela 75. Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji: 12 tyg. (<i>Papp 2005</i>).....	134
Tabela 76. Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji: 12 tyg. (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	134
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.; (<i>Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>)	135
Tabela 78. Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg.; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (<i>Tyring 2006</i>).....	135
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.; (<i>Gottlieb 2003, Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011</i>)	137
Tabela 80. Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; okres obserwacji: 12 tyg.; etanercept 2 x 25 mg vs placebo (<i>Gottlieb 2003</i>)	138
Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept 2x50 mg vs placebo (<i>Strober 2011, Gottlieb 2011</i>).....	139
Tabela 82. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>)	140
Tabela 83. Obliczony iloraz szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	143
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 (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012</i>)	143
Tabela 85. Obliczony iloraz szans oraz parametr NNH wystąpienia bólu głowy (<i>van de Kerkhof 2008</i>)	146
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 (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006</i>).....	146
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 (<i>Gottlieb 2003,</i>	

<i>Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Bagel 2012)</i>	149
Tabela 88. Obliczona wartość NNH (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005</i>).....	150
Tabela 89. Obliczona wartość NNH (<i>Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>).....	151
Tabela 90. Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNH wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ETA 1x50 vs PL (<i>van de Kerkhof 2008</i>)	152
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 (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012</i>)	153
Tabela 92. Obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia zatok obocznych nosa (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	155
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 (<i>Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008</i>)	156
Tabela 94. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (<i>Gottlieb 2003</i>).....	156
Tabela 95. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu; etanercept 50 mg vs placebo (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	157
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 (<i>Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012</i>)	157
Tabela 97. Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (<i>Gottlieb 2003</i>).....	157
Tabela 98. Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego - etanercept 50 mg vs placebo (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	158
Tabela 99. Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego - etanercept 2x50 mg vs placebo (<i>Bagel 2012</i>).....	158
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 (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008</i>).....	159
Tabela 101. Obliczony iloraz szans wystąpienia urazów przypadkowych - etanercept 50 mg vs placebo (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	161
Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg; 50 mg) vs placebo (<i>Leonardi 2003, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Bagel 2012</i>).....	162
Tabela 103. Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (<i>Leonardi 2003</i>).....	162
Tabela 104. Obliczony iloraz szans wystąpienia zmęczenia/osłabienia - etanercept 50 mg vs placebo (<i>van de Kerkhof 2008</i>).....	163
Tabela 105. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból mięśniowy; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (<i>Leonardi 2003</i>)	164
Tabela 106. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu mięśniowego – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (<i>Leonardi 2003</i>).....	164

Tabela 107. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu mięśniowego – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003).....	165
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).....	165
Tabela 109. Obliczony iloraz szans wystąpienia nudności – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003).....	166
Tabela 110. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła wysypka; okres obserwacji 12 tyg; etanercept (2x25 mg; 2x50 mg) vs placebo (Leonardi 2003)	167
Tabela 111. Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Leonardi 2003).....	167
Tabela 112. Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003).....	167
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)	168
Tabela 114. Obliczony iloraz szans wystąpienia objawów grypowych – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Papp 2005)	168
Tabela 115. Obliczony iloraz szans wystąpienia objawów grypowych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Papp 2005)	169
Tabela 116. Obliczony iloraz szans oraz parametr NNH wystąpienia objawów grypowych - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008).....	169
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).....	170
Tabela 118. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu stawów - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008)	171
Tabela 119. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept (2x50 mg; 50 mg) vs placebo (Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	171
Tabela 120. Obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardła - etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008).....	173
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)	173
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)	174
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)	175
Tabela 124. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nowotwory; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011)	176

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).....	177
Tabela 126. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy skóry; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011)	179
Tabela 127. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nowotwory inne niż SCC lub BSC; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011)	179
Tabela 128. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe; okres obserwacji 12 i 24 tyg.; etanercept 2x25 vs placebo (Gottlieb 2003)	180
Tabela 129. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 50 mg vs placebo (van de Kerkhof 2008, Bagel 2012) ...	181
Tabela 130. Charakterystyka badania włączonego do analizy (ACCEPT).....	183
Tabela 131. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (ACCEPT)	184
Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (ACCEPT)	185
Tabela 133. Charakterystyka interwencji (ACCEPT)	186
Tabela 134. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (ACCEPT)	187
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)	188
Tabela 136. Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 75 i PASI 90; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)	189
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).....	190
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)	191
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).....	192
Tabela 140. Zestawienie parametrów EBM dotyczących PGA; ETA 2x50 vs UST 45 oraz ETA 2x50 vs UST 90 (ACCEPT)	193
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)	194
Tabela 142. Liczby 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).....	195
Tabela 143. Liczby 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).....	197
Tabela 144. Zestawienie parametrów EBM dla bólu pleców oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ACCEPT)	201

Tabela 145. Zestawienie badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	202
Tabela 146. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	205
Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących INF vs PL (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	206
Tabela 148. Charakterystyka interwencji (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	209
Tabela 149. Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania włączonych eksperymentów (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	210
Tabela 150. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	213
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 (<i>SPIRIT, EXPRESS, Torii 2010</i>).....	214
Tabela 152. Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w skali PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	216
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 (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	216
Tabela 154. Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	218
Tabela 155. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła $\geq 90\%$ poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 i 24 tygodni, INF vs PL (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	218
Tabela 156. Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	219
Tabela 157. Średnia procentowa poprawa w skali PASI po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 10 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	220
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 (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	221
Tabela 159. Średnia poprawa DLQI wyrażona w procentach po 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>SPIRIT</i>)	223
Tabela 160. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>SPIRIT, EXPRESS, Express II, Torii 2010</i>)	223
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 (<i>Torii 2010</i>).....	225
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 (<i>EXPRESS, EXPRESS II</i>)	226
Tabela 163. Różnice średnich zmian liczby punktów w skalach PCS i MCS (składowe SF-36) po 24 tyg. obserwacji – INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	228
Tabela 164. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	229
Tabela 165. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torri 2010</i>)	230

Tabela 166. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych – 14 i 24 tyg. obserwacji, INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	232
Tabela 167. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	233
Tabela 168. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	235
Tabela 169. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	237
Tabela 170. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II</i>).....	238
Tabela 171. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	240
Tabela 172. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok nosa – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II</i>).....	241
Tabela 173. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II</i>).....	243
Tabela 174. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nadciśnienia – okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS II</i>).....	244
Tabela 175. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano zmęczenie wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zmęczenia – okres obserwacji 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS</i>)	244
Tabela 176. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nudności– okres obserwacji 14 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS II</i>)	245
Tabela 177. Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił ból stawów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego– okres obserwacji 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, Torii 2010</i>)	245
Tabela 178. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	246
Tabela 179. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	247
Tabela 180. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, Torii 2010</i>).....	249
Tabela 181.....	251
Tabela 182. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił świąd – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (<i>EXPRESS, EXPRESS II</i>)	252
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 (<i>Torii 2010</i>).....	253
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 (<i>Torii 2010</i>).....	254

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)	254
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	257
Tabela 187. Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania badania (etanercept vs infliksymab).....	258
Tabela 188. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu (dane dychotomiczne – iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, OR)	260
Tabela 189. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu (dane ciągłe – różnice średnich zmian punktu końcowego, WMD/MD)	262
Tabela 190. Wyniki pośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo stosowania etanerceptu i infliksymabu	265
Tabela 191. Zestawienie badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej adalimumabu z placebo (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	270
Tabela 192. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	273
Tabela 193. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	274
Tabela 194. Charakterystyka interwencji (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	277
Tabela 195. Zestawienie terapii i leków dozwolonych podczas trwania eksperymentu (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	279
Tabela 196. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	281
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)	282
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)	283
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)	284
Tabela 200. Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg PASI w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (Asahina 2010)	285
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).....	286
Tabela 202. Obliczony iloraz szans wystąpienia poprawy stanu skóry o co najmniej 90% wg PASI w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (Asahina 2010)	287
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)	288
Tabela 204. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion) bądź <i>minimal</i> (niewielkie znamiona) w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza – okres obserwacji 12 i 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	289

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).....	290
Tabela 206. Średnia poprawa DLQI względem wartości wyjściowej wyrażona w punktach– okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	291
Tabela 207. Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów wskaźnika DLQI w 24 tyg. obserwacji –ADA vs PL (Asahina 2010)	292
Tabela 208. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	293
Tabela 209. Średnie zmiany liczby punktów (l. pkt.) w skalach PCS i MCS (składowe skali SF-36) względem wartości wyjściowych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	294
Tabela 210. Obliczone różnice średnich zmian liczby punktów w skali PCS i MCS w 24 tyg. obserwacji – ADA vs PL (Asahina 2010)	296
Tabela 211. Średnie zmiany liczby punktów odnośnie EQ-5D index score oraz EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)	297
Tabela 212. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	298
Tabela 213. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	299
Tabela 214. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych – 16 i 24 tyg. obserwacji, ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	300
Tabela 215. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL).....	302
Tabela 216. Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	303
Tabela 217. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	305
Tabela 218. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	306
Tabela 219. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (REVEAL)	307
Tabela 220. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy* – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)	307
Tabela 221. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia nudności– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)	308
Tabela 222. Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił ból stawów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION).....	309
Tabela 223. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)	310
Tabela 224. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje^ – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	311

Tabela 225. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje [^] – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)	312
Tabela 226. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	313
Tabela 227. Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił świąd wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION)	314
Tabela 228. Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił nowotwór wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia tego punktu końcowego– okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (REVEAL)	315
Tabela 229. Charakterystyka wyjściowa uczestników wszystkich badań analizowanych w porównaniach bezpośrednich etanercept (ETA) vs placebo (PL) oraz adalimumab (ADA) vs placebo (PL) i włączonych do porównania pośredniego etanercept vs adalimumab (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010, Bagel 2012)	317
Tabela 230. Zestawienie leków dozwolonych oraz zabronionych podczas trwania badania; etanercept vs adalimumab (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	318
Tabela 231. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i adalimumabu (dane dychotomiczne – iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, OR)	320
Tabela 232. Wyniki analizy pośredniej porównującej bezpieczeństwo stosowania etanerceptu z adalimumabem	324
Tabela 233. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etanerceptu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]	330
Tabela 234. Odsetek dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą, u których wystąpiły działania niepożądane na podstawie badań klinicznych kontrolowanych placebo [10]	334
Tabela 235 Interakcje preparatu Enbrel® z innymi produktami leczniczymi [3]	335
.....	337
.....	339
.....	342
Tabela 239. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podczas 24-tyg. okresu obserwacji (Leonardi 2003) [13]	347
Tabela 240. Rezygnacje pacjentów z badania podczas 24-tyg. okresu obserwacji (Krueger 2006) [14]	348
Tabela 241. Liczby pacjentów określonych jako <i>nonresponders</i> , którzy zrezygnowali z badania podczas fazy <i>open-label</i> (Krueger 2006) [14]	349
Tabela 242. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie <i>retreatment</i> (Gordon 2006) [15]	350
Tabela 243. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w fazie <i>open-label</i> (Papp 2005) [16]	351

Tabela 244. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie open-label (Papp 2005) [16]	351
Tabela 245. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia podczas 84-tygodniowej fazy open-label (Tyring 2007) [17].....	352
Tabela 246. Współczynnik narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok w ciągu 96-tygodniowym okresie obserwacji (Tyring 2007) [17].....	353
Tabela 247. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia etanerceptem w fazie extension (van de Kerkhof 2008) [18].....	354
Tabela 248. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (Leonardi 2010) [19].....	356
Tabela 249. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz ze współczynnikiem narażenia na zdarzenie przypadający na 100 pacjentów/rok w fazie extension (72 tyg.) (Leonardi 2010) [19].....	356
Tabela 250. Parametry laboratoryjne (Leonardi 2010).....	357
Tabela 251. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia podczas kolejnych etapów analizy z uwzględnieniem powodów rezygnacji - (Papp 2010) [20]	359
Tabela 252. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz ze współczynnikiem narażenia na zdarzenie przypadającym na 100 pacjentów/rok (Papp 2010) [20].....	360
Tabela 253. Charakterystyka pozostałych badań RCT włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26]).....	363
Tabela 254. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z uwzględnieniem powodów rezygnacji podczas trwania badań CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26].....	366
Tabela 255. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (CRYSTEL [21, 22, 23], Moore 2007 [24], PRESTA [25, 26])	367
Tabela 256. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjne (Cassano 2006).....	370
Tabela 257. Działania niepożądane (NCT00332332).....	371
Tabela 258. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia (Gniadecki 2011) [29].....	373
Tabela 259. Liczby i odsetki wystąpienia działań niepożądanych (AEs) (Gniadecki 2011) [29].....	373
Tabela 260. Liczby i odsetki pacjentów którzy zrezygnowali lub zawiesili leczenie (Brunasso 2011) [30]	375
Tabela 261. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AEs) (Brunasso 2011) [30].....	375
Tabela 262. Liczby i odsetki pacjentów przedstawiające rezygnacje/przerwanie leczenia biologicznego ogółem dla wszystkich terapii (Driessen 2009) [32].....	377
Tabela 263. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły SAEs (van Lumig 2011) [31]	378
Tabela 264. Działania niepożądane (OBSERVE-S).....	381
Tabela 265. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje (Sanchez-Regana 2010) [34]	382
Tabela 266. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia (Kokelj 2006) [35]	383
Tabela 267. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (Kokelj 2006) [35]	383
Tabela 268. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (Adamski 2011) [36]	384

Tabela 269. Podsumowanie przeglądów systematycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania etanerceptu <i>Borras-Blasco 2009 [37], Dommasch 2011 [38], Ko 2009 [39], Langley 2010 [40], Lecluse 2011 [41], Sanchez Carazo 2006, [42], Ryan 2011 [43]</i>	385
Tabela 270. Opis działań niepożądanych na podstawie opisów przypadków (<i>Fryrear 2004 [44], Alcaide 2008 [45], Ganguly 2009 [46], De Simone 2010 [47], Musumeci 2010 [48], Garcia-Rabasco 2010 [49], Herrera 2010 [50]</i>)	388
Tabela 271. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; ETA vs PL (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50); 12- i 24-tygodniowy okres obserwacji (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>)	417
Tabela 272. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; ETA vs PL (ETA 2x25, ETA 2x50, ETA 50); okres obserwacji: 12-24 tyg. (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>)	427
Tabela 273. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność i bezpieczeństwo; ETA 2x50 vs UST (UST 45; UST 90); okres obserwacji: 12 tyg. (<i>ACCEPT</i>)	440
Tabela 274. Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2011-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)	460
Tabela 275. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>PRESTA</i>)	475
Tabela 276. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (<i>PRESTA</i>)	475
Tabela 277. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w skali PGA 0/1 oraz PASI 75 dla 12- i 24-tyg. okresu obserwacji (<i>PRESTA</i>)	476
Tabela 278. Procentowa poprawa liczby punktów względem wartości wyjściowych w skali PGA oraz PASI (<i>PRESTA</i>)	477
Tabela 279. Ocena jakości życia w skali EQ-5D VAS (<i>PRESTA</i>)	478
Tabela 280 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (etanercept)	479
Tabela 281 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (adalimumab)	480
Tabela 282 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (infliksymab)	481
Tabela 283 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (etanercept, adalimumab, infliksymab)	482
Tabela 284 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (etanercept, infliksymab, adalimumab)	484
Tabela 285 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (etanercept).....	486
Tabela 286. Opis skali <i>Jadad</i>	489
Tabela 287. Ocena wiarygodności badania <i>Gottlieb 2003</i>	489
Tabela 288. Ocena wiarygodności badania <i>Leonardi 2003</i>	490
Tabela 289. Ocena wiarygodności badania <i>Papp 2005</i>	490
Tabela 290. Ocena wiarygodności badania <i>Tyring 2006</i>	491
Tabela 291. Ocena wiarygodności badania <i>van de Kerkhof 2008</i>	491
Tabela 292. Ocena wiarygodności badania <i>Strober 2011</i>	492
Tabela 293. Ocena wiarygodności badania <i>Gottlieb 2011</i>	492
Tabela 294. Ocena wiarygodności badania <i>Bagel 2012</i>	493
Tabela 295. Ocena wiarygodności badania <i>ACCEPT</i>	493
Tabela 296. Ocena wiarygodności badania <i>SPIRIT</i>	494
Tabela 297. Ocena wiarygodności badania <i>EXPRESS</i>	494
Tabela 298. Ocena wiarygodności badania <i>EXPRESS II</i>	495

Tabela 299. Ocena wiarygodności badania <i>Torii 2010</i>	495
Tabela 300. Ocena wiarygodności badania <i>CHAMPION</i>	496
Tabela 301. Ocena wiarygodności badania <i>REVEAL</i>	496
Tabela 302. Ocena wiarygodności badania <i>Asahina 2010</i>	497
Tabela 303. Charakterystyka badania <i>Gottlieb 2003 (II A)</i>	498
Tabela 304. Charakterystyka badania <i>Leonardi 2003 (II A)</i>	499
Tabela 305. Charakterystyka badania <i>Papp 2005 (II A)</i>	500
Tabela 306. Charakterystyka badania <i>Tyring 2006 (II A)</i>	501
Tabela 307. Charakterystyka badania <i>van de Kerkhof 2008 (II A)</i>	503
Tabela 308. Charakterystyka badania <i>Strober 2011 (II A)</i>	504
Tabela 309. Charakterystyka badania <i>Gottlieb 2011 (II A)</i>	505
Tabela 310. Charakterystyka badania <i>Bagel 2012 (II A)</i>	506
Tabela 311. Charakterystyka badania <i>ACCEPT (II A)</i>	508
Tabela 312. Charakterystyka badania <i>SPIRIT</i>	509
Tabela 313. Charakterystyka badania <i>EXPRESS</i>	510
Tabela 314. Charakterystyka badania <i>EXPRESS II</i>	512
Tabela 315. Charakterystyka badania <i>Torii 2010</i>	513
Tabela 316. Charakterystyka badania <i>CHAMPION</i>	514
Tabela 317. Charakterystyka badania <i>REVEAL</i>	515
Tabela 318. Charakterystyka badania <i>Asahina 2010</i>	517
Tabela 319. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2011, Strober 2011, Bagel 2012</i>)	518
Tabela 320. Charakterystyka populacji wyjściowych (<i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012</i>)	521
Tabela 321. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>).....	525
Tabela 322. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących INF vs PL (<i>SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>)	526
Tabela 323. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania (<i>CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010</i>).....	528
Tabela 324. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących ADA vs PL (<i>CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010</i>).....	530
Tabela 325. Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI	538

19. SPIS WYKRESÓW

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).....	75
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, Tying 2006, Bagel 2012).....	77
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).....	81
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, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	83
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)	86
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)	88
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).....	94
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)	95
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).....	99
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).....	100
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).....	101
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).....	102
Wykres 13. Metaanaliza średniej procentowej poprawy wg kwestionariusza DLQI – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Tying 2006).....	111
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)	115

Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Papp 2005)	126
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).....	127
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)	130
Wykres 18. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Papp 2005, Tying 2006).....	131
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).....	133
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).....	136
Wykres 21. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)	138
Wykres 22. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Strober 2011, Gottlieb 2011).....	139
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).....	141
Wykres 24. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	142
Wykres 25. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – etanercept 2 x 25 mg vs placebo(Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005).....	144
Wykres 26. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – etanercept 2 x 50 mg vs placebo(Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Gottlieb 2011, Bagel 2012)	145
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)	147
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).....	148
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).....	150
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).....	151
Wykres 31. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003)	154
Wykres 32. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok obocznych nosa – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Tying 2006, Bagel 2012)	155
Wykres 33. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe – etanercept 2 x 25 mg vs placebo (Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005)	160

Wykres 34. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły urazy przypadkowe – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Papp 2005)	161
Wykres 35. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie – etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Tyring 2006, Bagel 2012)	163
Wykres 36. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności– etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Leonardi 2003, Bagel 2012).....	166
Wykres 37. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból stawów– etanercept 2 x 50 mg vs placebo (Tyring 2006, Bagel 2012).....	170
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)	172
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)	174
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).....	175
Wykres 41. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nowotwory dla 12–tygodniowego okresu obserwacji; ETA 2x50 vs PL (Strober 2011, Gottlieb 2011).....	177
Wykres 42. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły rak kolczystokomórkowy skóry; okres obserwacji 12 tyg.; etanercept 2x50 vs placebo (Tyring 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011)	178
Wykres 43. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła ≥ 50% poprawa stanu skóry wg PASI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, Torii 2010).....	215
Wykres 44. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła ≥ 75% poprawa stanu skóry wg PASI w 10 tyg. obserwacji – INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010).217	
Wykres 45. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła ≥ 90% poprawa stanu skóry wg PASI – okres obserwacji 10 tyg.; INF vs PL (SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010)	219
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)	222
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).....	224
Wykres 48. Metaanaliza średnich zmian liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych po 10 tyg. leczenia – INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)	227
Wykres 49. Metaanaliza średnich zmian liczby punktów w skali MCS względem wartości wyjściowych po 10 tyg. leczenia – INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)	227
Wykres 50. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010).....	231
Wykres 51. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010).....	232

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).....	234
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).....	236
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).....	238
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)	239
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).....	241
Wykres 57. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok nosa – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II).....	242
Wykres 58. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II)	243
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).....	247
Wykres 60. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010).....	248
Wykres 61. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, Torii 2010).....	250
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).....	251
Wykres 63. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – okres obserwacji 14 i 24 tyg., INF vs PL (EXPRESS, EXPRESS II).....	253
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)	283
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)	285
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)	287
Wykres 67. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> bądź <i>minimal</i> w globalnej ocenie nasilenia choroby przez lekarza w 12–16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	289
Wykres 68. Metaanaliza średnich zmian liczby punktów wskaźnika DLQI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	292
Wykres 69. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy uzyskali wynik „0” na skali DLQI w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	293
Wykres 70. Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali PCS względem wartości wyjściowych w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010).....	295
Wykres 71. Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali MCS względem wartości wyjściowych w 16 tyg. obserwacji – ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010).....	295

Wykres 72. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem – okres obserwacji 16 - 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	300
Wykres 73. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych – okres obserwacji 16 - 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	301
Wykres 74. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z braku skuteczności – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL).....	302
Wykres 75. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane – okres obserwacji: 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010).....	304
Wykres 76. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	305
Wykres 77. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	306
Wykres 78. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL).....	308
Wykres 79. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła – okres obserwacji 16 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL)	310
Wykres 80. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010)	312
Wykres 81. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły infekcje – okres obserwacji 16 i 24 tyg., ADA vs PL (REVEAL, Asahina 2010)	314
Wykres 82. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	488