



## **Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leków:**

- 1. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,**
- 2. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755,**
- 3. Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,**
- 4. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.**

**w ramach programu lekowego: „*Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)*”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-23/2012

Data ukończenia: 17 stycznia 2013

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ - ocena analizy ekonomicznej;
2. ██████████ - ocena analizy klinicznej;
3. ██████████ - analiza wpływu na budżet, analiza racjonalizacyjna.

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK 27.12.2012	NIE	TAK
██████████	TAK 13.12.2012	TAK	TAK
██████████	NIE	nd	nd
██████████	NIE	nd	nd
██████████	NIE	nd	nd
██████████	TAK 18.12.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	nd	nd
██████████	TAK 31.12.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	nd	nd

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

**Wykaz skrótów**

<p><b>AE</b> – analiza ekonomiczna wnioskodawcy</p> <p><b>AEs</b> – (z ang. <i>adverse events</i>) zdarzenie niepożądane</p> <p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AKL</b> – analiza kliniczna wnioskodawcy</p> <p><b>ALE</b> - alefacept</p> <p><b>APD</b> – analiza problemu decyzyjnego wnioskodawcy</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>BDI</b> – (z ang. Beck Depression Inventory) Skala depresji Becka</p> <p><b>BMI</b> – (z ang. <i>body mass index</i>) wskaźnik masy ciała</p> <p><b>BSA</b> – (ang. <i>Body Surface Area</i>) powierzchnia skóry zmienionej chorobowo</p> <p><b>CDLQI</b> – (ang. <i>Children Dermatology Life Quality Index</i>) wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne u dzieci</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>DLQI</b> – (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne</p> <p><b>EFA</b> – efalizumab</p> <p><b>EP</b> – <i>erythrodermic psoriasis</i></p> <p><b>ETA</b> – etanercept (Enbrel®),</p> <p><b>GPP</b> - <i>pustular psoriasis</i></p> <p><b>HCV</b> – (z ang. <i>hepatitis C virus</i>) wirus zapalenia wątroby typu C</p> <p><b>INF</b> – infliksimab (Remicade®),</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>MACEs</b> - poważne zdarzenia związane z układem naczyniowo-sercowym</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MTC</b> – (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>) porównanie wielolekowe</p> <p><b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia</p> <p><b>NAPSI</b> – z ang. <i>nail psoriasis and severity index</i></p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>PASI</b> – (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) wskaźnik nasilenia łuszczycy</p> <p><b>PedsQL</b> – z ang. <i>Pediatric Quality of Life</i></p> <p><b>PGA (sPGA)</b> – z ang. <i>Psoriasis Global Assessment</i></p> <p><b>PPP</b> – ang. <i>Palmoplantar psoriasis</i></p> <p><b>PUVA</b> – (ang. <i>psoralen and long-wave ultraviolet radiation</i>) fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów</p> <p><b>RCT</b> – (z ang. <i>randomized controlled trial</i>) randomizowane badania kliniczne</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p>
--

**RSS** – (ang. *Rrisk Sharing Scheme*) instrument podziału ryzyka

**RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów

**SF-36** – z ang. *Short form* – 36

**SSA** – stopień zajęcia powierzchni skóry głowy

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TNF** – (z ang. *Tumor Necrosis Factor*), czynnik martwicy guza

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**UVA** – (z ang. *ultraviolet A*) ultrafiolet A

**UVB** – (z ang. *ultraviolet B*) ultrafiolet B

**VAS** – (z ang. *The Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZZSK** – Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	13
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	52
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	65
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	72
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	72
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>73</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	73
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	75
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	84
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	85
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	86
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	86
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	89
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	91
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	96
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	96
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>97</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	97

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	100
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	102
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	102
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	110
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	110
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>111</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>112</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>112</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>113</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	113
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	116
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	118
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>119</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>124</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>126</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>132</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>136</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-15149-75/BRB/12; 16.10.2012

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Enbrel (etanercept), 25 mg, EAN 5909990618217;  
Enbrel (etanercept), 50 mg, EAN 5909990712755;  
Enbrel (etanercept), 25 mg, EAN 5909990777938;  
Enbrel (etanercept), 50 mg, EAN 5909990618255;

Wnioskowane wskazanie:

Ciężka łuszczycyca pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nietolerują innych metod leczenia ogólnego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDACTED]

\* Podany koszt dotyczy tygodniowej terapii. Obliczeń dokonano w oparciu o zalecane dawkowanie zgodnie z ChPL tzn. 50mg/tydz

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 [REDACTED]  
 inne analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Pfizer Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Abbott Laboratories Ltd - adalimumab (Humira),
  2. Janssen Biologics B.V. - infliksimab (Remicade),
  3. Janssen-Cilag International NV- ustekinumab (Stelara)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 16 października 2012 roku, do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, znak: MZ-PLA-460-15149-75/BRB/12, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leków:

- ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- ❖ Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,
- ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255,

na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE] „Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)”; Instytut Arcana Sp. z o.o, Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z uszczyką zwykłą (plackowatą); Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Analiza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: październik 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Etanercept w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) - analiza ekonomiczna” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: 3 lipca 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Enbrel® (etanercept) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu ciężkim, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” wersja 3.0 z 11 października 2012 r.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 16 listopada 2012 roku poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu Enbrel (etanercept), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

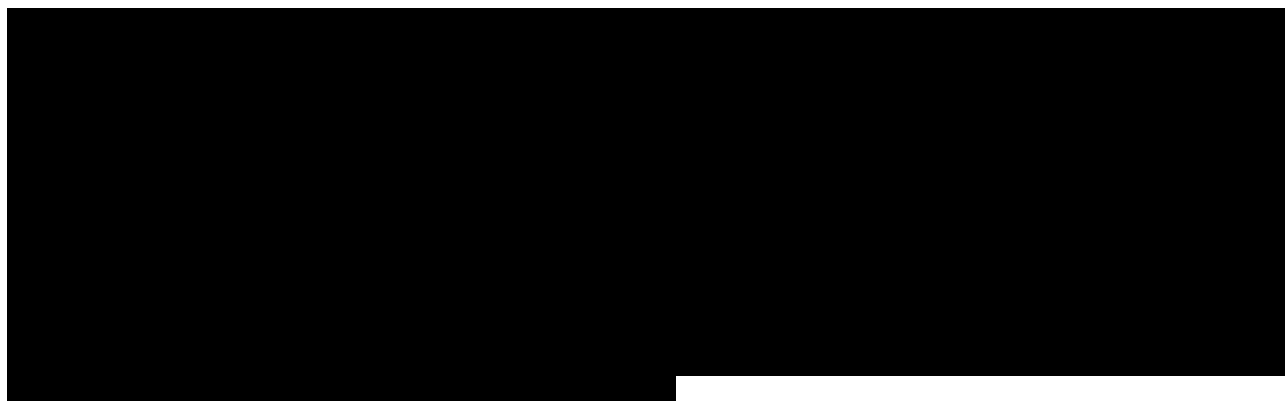
W dniu 31 grudnia 2012 roku do AOTM wpłynęły częściowo uzupełnione analizy wnioskodawcy przekazane przez MZ. Wnioskodawca nie uzupełnił następujących informacji:

- analiza ekonomiczna [REDAKTOWANE] (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).
- w analizie ekonomicznej nie przedstawiono właściwych uzasadnień zakresów zmienności dla parametrów kosztowych przyjętych w analizie wrażliwości, a jedynie wskazano ich cel (§5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące następujące dokumenty:

- [REDAKTOWANE] „Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)”; Instytut Arcana Sp. z o.o, Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z uszczyką zwykłą (plackowatą); Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);

- [REDAKTOWANE] „Analiza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: październik 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Etanercept w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) - analiza ekonomiczna” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: 3 lipca 2012 r.);
- [REDAKTOWANE] „Enbrel® (etanercept) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu ciężkim, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” wersja 3.1 z 5 grudnia 2012 r. z uzupełnieniem;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla preparatu Enbrel® zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-15967-5/BR/12 (Nr sprawy: R12060902, R12060903, R12060904, R12060905).



## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia - etanercept w leczeniu łuszczycy plackowatej – jest przedmiotem oceny Agencji po raz trzeci. W 2009 i 2011 roku, zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, rekomendowali zakwalifikowanie Enbrelu jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwykłej (plackowatej) w ramach programu terapeutycznego, wraz z innymi lekami biologicznymi (ADA, INF i UST).

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2009 z dnia 9 listopada 2009r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade) i ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</li> <li>• kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</li> <li>• zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</li> <li>• objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</li> <li>• kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</li> <li>• zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</li> <li>• objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr</p>

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.	kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.
Stanowisko RK nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 77/2011 z dnia 24 października 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uściślenia definicji remisji,</li> <li>• ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego,</li> <li>• ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii RK przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infl ksymbabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. Opiniowany program obejmuje stosowanie leków skutecznych w kontroli objawów łuszczycy, których podawanie wymaga jednak ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych. Z tego względu program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia. Inne agencje HTA rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych z ciężką łuszczycą, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia. Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w innych punktach, wskazanych w uchwale.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem RK, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” przy wykorzystaniu substancji czynnych adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Jednocześnie, zgodnie z warunkami określonymi w Stanowisku RK, Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Patrz również punkt 2.2. niniejszej analizy - leczenie ciężkiej łuszczycy zwykłej (plackowatej) w ramach programu terapeutycznego lekami biologicznymi (ADA, INF i UST).

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu	Stanowisko RP nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiołka 0,5ml (90 mg/ml) we wskazaniu: ciężka łuszczycy plackowata (zwykła), u pacjentów, u których występuje brak odpowiedzi terapeutycznej, istnieją przeciwwskazania lub występuje nietolerancja standardowych form terapii układowych (cyklosporyna, metotreksat, fototerapia (PUVA)). Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg., co oznacza że dalsza terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może przynieść wymierną korzyść grupie pacjentów z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność kliniczna w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, przy zadowoleniu chorych i akceptacji specjalistów-dermatologów. Jego działania niepożądane są podobne do innych leków biologicznych. Aczkolwiek lek jest drogi (na granicy ustawowej akceptowalności), to ze względu, że większość chorych jest w średnim wieku i skuteczne leczenie pozwala na ich powrót do zdrowia i pełnej aktywności zawodowej, to jego refundacja jest uzasadniona społecznie jak i ekonomicznie.</p>	przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.

## 2.4. Problem zdrowotny

**Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego:** ICD 10: L40.0 Łuszczycą pospolitą

Łuszczycą należy do przewlekłych zapalno-proliferacyjnych schorzeń skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu. Łuszczycą zwykłą najczęściej nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczący sposób ogranicza funkcjonowanie pacjenta w rodzinie i społeczeństwie. Może być także powodem zaburzeń emocjonalnych, a nawet depresji (*Wielowieyska-Szybinska 2012*).

### Epidemiologia

Łuszczycą jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry. Około 2% ludności choruje na nią, chociaż istnieją duże różnice w częstości występowania w różnych krajach. (*Jabłońska 2008*). Najczęściej chorują osoby rasy białej (szczególnie w krajach skandynawskich i w rejonie północnej Europy), natomiast najmniejszą zachorowalność notuje się wśród rdzennych Amerykanów, Japończyków, Chińczyków i Eskimosów (*Wielowieyska-Szybinska 2012*).

### Etiologia i patogeneza

Łuszczycą jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Występowanie rodzinne tego schorzenia stwierdzono u około 30% osób. Większość uważa, że łuszczycą należy do chorób dziedziczonych wielogenowo z różnym stopniem penetracji genów. Istotną rolę w wywoływaniu choroby odgrywają czynniki zewnętrzne: infekcje - szczególnie paciorkowce, nasilony stres, niektóre leki, urazy mechaniczne, oparzenia słoneczne (*Wielowieyska-Szybinska 2012*). Sposób dziedziczenia jest nie w pełni wyjaśniony, niejednakowy dla różnych odmian klinicznych (*Jabłońska 2008*).

### Klasyfikacja

Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy:

- Typ I - młodzieńczy, spotykany zdecydowanie częściej, związany z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, w którym początek choroby przypada zazwyczaj na okres pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. U większości pacjentów można potwierdzić obecności antygeny HLA-Cw6. Schorzenie przebiega ciężiej i z dużą opornością na leczenie;
- Typ II - dorosłych, z początkiem choroby pomiędzy 50 a 60 r.ż. Antygen HLA-Cw6 występuje w tej grupie chorych rzadko, a łuszczycą przebiega łagodniej.

Klinicznie rozróżnia się kilka typów łuszczycy:

- łuszczycą zwykłą plackowatą,
- łuszczycą krostkową,
- łuszczycą stawów,
- łuszczycą paznokci

(*Wielowieyska-Szybinska 2012*)

## Obraz kliniczny

Pierwotnym wykwitem w przebiegu łuszczycy jest różowo-czerwona grudka pokryta srebrzystą lub żółtawą łuseczką. Zmiany tego typu mogą się zlewać w większe plackowate wykwity, zajmujące rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej typowe uznaje się lokalizacje zmian w obrębie kolan, łokci oraz owłosionej skóry głowy, okolicy krzyżowej i wyprostnych powierzchni kończyn. Charakterystyczny dla łuszczycy jest tzw. objaw świecy stearynowej - po delikatnym zdrapaniu łusek pojawia się błyszcząca powierzchnia, a także objaw Auspitz'a, czyli kropelkowate krwawienie w wyniku uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścieńczalym naskórkiem. Objaw Köbner'a polega na wysiewie zmian łuszczycowych w miejscu urazu mechanicznego. (Wielowieyska-Szybinska 2012)

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia. (Kowzan-Korman 2003)

U pacjentów z nasilonymi i opornymi na leczenie miejscowe zmianami stosuje się preparaty doustne. Bardzo często wykorzystuje się pochodne witaminy A - retinoidy. Korzystne jest łączenie retinoidów systemowych z terapią PUVA, a także terapią miejscową cygnoliną i pochodnymi witaminy D<sub>3</sub>. Ponadto stosuje się cyklosporynę, metotreksat, sulfazynę a także fototerapię oraz leki biologiczne o działaniu skierowanym przeciwko cytokinie prozapalnej TNF- $\alpha$ . (Wielowieyska-Szybinska 2012)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych (Źródło: ChPL Enbrel)

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, EAN 5909990618217; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN 5909990712755; Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN 5909990777938; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, EAN 5909990618255.
<b>Substancja czynna</b>	etanercept
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania</b>	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Źródło: wniosek refundacyjny, ChPL Enbrel, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna (EMA)
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000; Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010. 2. 22 grudzień 2008, 24 sierpień 2011 (Źródło: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf</a> ; data dostępu 21.11.2012 r.)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nietolerują innych metod leczenia ogólnego.
<b>Dawka i schemat dawkowania we</b>	Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg 4 raz w tygodniu.

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

<b>wnioskowanym wskazaniu</b>	Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) Łuszczycowe zapalenie stawów Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa <b>Łuszczycy zwykła (plackowata)</b> <b>Łuszczycy zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży</b>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol (E421), sacharoza, trometamol). Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

Według informacji zawartych na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA (ang. *Food and Drug Administration*), lek Enbrel uzyskał rejestrację w leczeniu przewlekłej umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

(Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088590.pdf>; data dostępu 21.11.2012 r.).

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją (Źródło: wniosek refundacyjny)

<b>Cena zbytu netto</b>	[REDAKTOWANE]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	[REDAKTOWANE]
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	■

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego (Źródło: wniosek refundacyjny)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

	<p>[Redacted content]</p>
<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, we wskazaniu leczenie ciężkich postaci łuszczycy plackowatej (pospolitej) u dzieci od 6 r.ż. i osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia, rekomenduje się terapię biologiczną.

Aktualne rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, wskazują na równi terapie biologiczne adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem. Starsze rekomendacje europejskie z 2009 r. nie uwzględniają ustekinumabu, który był wówczas w trakcie rejestracji.

Dwie rekomendacje (Polska i Wlk. Brytania) dotyczące leczenia ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży wskazują etanercept, ze względu, iż jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych posiada rejestrację w tej populacji chorych. Komparatorem względem etanerceptu w populacji dzieci jest systemowe leczenie standardowe. Wg jednego z ekspertów: „Leczenie uzależnione jest od wieku dziecka. U dzieci starszych praktycznie nie odbiega od leczenia proponowanego dla populacji osób dorosłych (...). Najczęściej z leków systemowych stosuje się: metotreksat i ewentualnie cyklosporynę A.”

W opinii ekspertów klinicznych, aktualnie w polskiej praktyce klinicznej stosuje się zarówno terapię miejscową, jak i systemową. W niektórych przypadkach (szczególnie o lżejszym przebiegu) zastosowanie ma terapia skojarzona (np. leki miejscowe z jedną z form fototerapii, retinoidy z PUVA). Obecnie najtańszą opcją terapeutyczną pozostaje terapia miejscowa i fotochemioterapia, jednakże u większości pacjentów, szczególnie z ciężką łuszczycą, opcje te nie pozwalają na uzyskanie satysfakcjonującego efektu klinicznego. Inną korzystną cenowo możliwością jest systemowe stosowanie metotreksatu. W populacji dorosłych alternatywą dla etanerceptu są inne leki biologiczne (działające na czynniki TNF lub interleukiny). W populacji dzieci nie istnieje obecnie alternatywa wśród leków biologicznych.

Wśród interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych w ramach świadczeń szpitalnych: 52.01.0001490 – *Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy* oraz 5.53.01.0001430 - *Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia*, znajduje się zarówno etanercept, jak i inne leki biologiczne (ADA, INF, UST) mające zastosowanie w tej jednostce chorobowej.

Dodatkowo, ADA, ETN oraz INF są finansowane w ramach programów terapeutycznych dotyczących innych wskazań i mają ustaloną cenę urzędową:

- Choroba Pompego: ADA oraz INF,
- Reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym: ADA, ETA, INF,
- Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym: ADA, ETA, INF,
- Leczenie inhibitorami TNF Alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie interwencji rekomendowanych w odnalezionych w toku analizy weryfikacyjnej rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 roku życia oraz dorosłych.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 r.ż. i u dorosłych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Niemcy	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), DDG_BVDD_2012	Zgodnie z opinią Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego, w przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji klasycznych metod leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej (zwyczajnej), rekomenduje się leki biologiczne: <b>adalimumab, etanercept, infliksimab i ustekinumab</b> .
Walia i Wlk. Brytania	NICE 2012 (Psoriasis)	Rekomendacje dotyczące leków biologicznych w dokumencie z 2012 są podsumowaniem rekomendacji dla poszczególnych leków biologicznych: etanercept (NICE 2006), adalimumab (NICE 2008a), infliksimab (NICE 2008b) i ustekinumab (NICE 2009). Wymienione leki biologiczne są rekomendowane zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą, jeżeli spełniają następujące kryteria: ciężka postać łuszczycy (PASI≥10 oraz DLQI>10) oraz pacjent nie odpowiada na leczenie standardowymi terapiami systemowymi włączającymi cyklosporynę, metotreksat lub PUVA lub pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do ich stosowania.
Kanada	National Psoriasis Foundation 2012 NPF 2012	Zalecanymi lekami w terapii biologicznej łuszczycy plackowatej umiarkowanej lub ciężkiej są <b>etanercept</b> , adalimumab, infliksimab oraz ustekinumab.
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne PTD 2012	Spośród leków biologicznych w łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej, od 6. roku życia można stosować <b>etanercept</b> jako leczenie alternatywne po zastosowaniu rekomendowanej standardowej terapii systemowej (fototerapia, cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna).
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne PTD 2010	Stosowanie <b>etanerceptu, adalimumabu, ustekinumabu i infliksymabu</b> , jest wskazane u pacjentów chorych na łuszczycę zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu.  Pacjent powinien spełniać wszystkie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia i ciężka łuszczycy zwyczajnej (PASI &gt; 10 pkt i BSA &gt; 10);</li> <li>•łuszczycy znacząco wpływająca na pogorszenie jakości życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI &gt;10 pkt);</li> <li>•brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich. Przeciwwskazanie do danej terapii musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku odnośnie do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej.</li> </ul> <b>Etanercept jest jedynym lekiem biologicznym</b> dopuszczonym do stosowania w terapii łuszczycy zwyczajnej w populacji dzieci między 8*. a 18. rokiem życia.
Szkocja	SIGN 2010	Pacjenci z ciężką łuszczycą, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują fototerapii lub terapii systemowych włączających cyklosporynę i metotreksat, powinni zostać poddani terapii biologicznej z zastosowaniem <b>etanerceptu, adalimumabu, ustekinumabu lub infliksymabu</b> . Rekomendacja nie odnosi się do pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania terapii biologicznej lub są w grupie zwiększonego ryzyka niebezpieczeństw wynikających z terapii.
Wlk. Brytania	British Association of Dermatologists BAD 2009	<b>Etanercept, adalimumab, infliksimab i ustekinumab są rekomendowane</b> w leczeniu pacjentów z ciężką łuszczycą, którzy spełniają kryteria stopnia zaawansowania choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>•ciężka łuszczycy zwyczajnej (PASI &gt; 10 pkt lub BSA &gt; 10% oraz DLQI&gt;10);</li> <li>•łuszczycy znacząco wpływająca na pogorszenie jakości życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne;</li> </ul> Dodatkowym warunkiem koniecznym kwalifikacji chorego do terapii biologicznej jest spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>•brak poprawy po zastosowaniu fototerapii i alternatywnych terapii systemowych lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich,</li> <li>•nietolerancja standardowych terapii systemowych,</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie znaczących schorzeń, które wykluczają użycie systemowych terapii, takich jak cyklosporyny lub metotreksat,</li> <li>choroba ma charakter ciężki, niestabilny, zagrażający życiu.</li> </ul> <p><b>Etanercept jest rekomendowany</b> w leczeniu ciężkiej łuszczycy u dzieci od 8 r.ż.*, które spełniają kryteria ciężkości choroby (siła rekomendacji A**):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka łuszczycza zwyczajna (PASI &gt; 10 pkt lub BSA &gt; 10% oraz DLQI&gt;10);</li> <li>łuszczycza znacząco wpływająca na pogorszenie jakości życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne;</li> </ul>
Europa	EADV/EDF 2009	<p><b>Etanercept, adalimumab</b> oraz <b>infliksymab</b> są sugerowane jako terapia indukcyjna umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy jeśli foto(chemo)terapia i konwencjonalne systemowe leczenie nie dały zadowalającej odpowiedzi albo było przeciwwskazane lub nietolerowane.</p> <p>Kontynuowanie terapii ADA, ETA, INF może być rozważone przy użyciu najniższych efektywnych dawek, jeśli po 10 do 16 tyg. terapia początkowa powiodła się.</p>
Kanad	CDA 2009	W celu otrzymania całkowitej kontroli umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej lekarz powinien rozważyć każdy ze schematów leczenia biologicznego <b>etanerceptem, adalimumabem</b> lub <b>infliksimabem</b> i wybrać bezpieczny i odpowiedni dla indywidualnego pacjenta.
USA	American Academy of Dermatology AAD 2008	Zalecanymi lekami w terapii biologicznej łuszczycy plackowatej są <b>etanercept, adalimumab</b> oraz <b>infliksimab</b> . Leki biologiczne wskazane są w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej.

\*Początkowo, wskazania rejestracyjne dotyczące leczenia łuszczycy zwykłej obejmowały populację dzieci w wieku od 8 lat, jednakże obecnie zgodnie z ChPL wskazaniami objęte są dzieci od 6 r.ż.

\*\* Skala siły rekomendacji: A – rekomendacja wydana na podstawie przynajmniej jednej meta-analizy, przeglądu systematycznego lub RCT bezpośrednio dotyczącego docelowej populacji, B - rekomendacja wydana na podstawie wysokiej jakości przeglądów systematycznych, badań kohortowych lub badań przypadku bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej, C - rekomendacja wydana na podstawie dobrze przeprowadzonych badań kohortowych lub badań przypadku bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 r.ż. i dorosłych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Populacja dorosłych: inne niż etanercept leki biologiczne (działające na czynniki TNF lub interleukiny).</p> <p>Populacja dzieci: nie istnieje terapia opcjonalna w omawianym wskazaniu – dotyczy to grupy ok. 100 pacjentów w Polsce</p>	<p>Populacja dorosłych: brak odniesienia.</p> <p>Populacja dzieci: we wskazaniu określonym na początku formularza brak jest aktywnego leczenia poza etanerceptem.</p>	Brak odniesienia	<p>Populacja dorosłych: Leczenie biologiczne jest obecnie najskuteczniejszą opcją terapii w zaawansowanej (ciężkiej) łuszczycy. Etanercept jest wśród leków biologicznych zarejestrowany w największej liczbie wskazań i może być podawany ambulatoryjnie, w dogodnej drodze podskórnej.</p> <p>Populacja dzieci: Jedynym</p>	<p>Populacja dorosłych: Polskie i międzynarodowe wytyczne rekomendują leki biologiczne zarejestrowane do leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy pospolitej do stosowania po niepowodzeniu terapii systemowej (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne), <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence, European Academy of Dermatology and Venerology, Canadian Dermatology Association, British Association of Dermatologists</i> oraz <i>American Academy of Dermatology</i>. Wszystkie leki biologiczne (etanercept, adalimumab, infliximab i ustekinumab) były pozytywnie rekomendowane przez AOTM w 2009 i 2011 roku.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				lekiem, dopuszczonym do stosowania w leczeniu łuszczycy popolitej u dzieci jest etanercept, którego skuteczność i tolerancję potwierdzono w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym.	<u>Populacja dzieci:</u> Technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego stosowanych i uznawanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza jest etanercept, który rekomendują min. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>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.</i>
[REDACTED]	<p><u>Populacja dorosłych:</u> W leczeniu łuszczycy o ciężkim przebiegu (takich pacjentów dotyczy oceniana technologia medyczna) stosuje się zarówno terapię miejscową, jak i systemową. W niektórych przypadkach, szczególnie o nieco lżejszym przebiegu) zastosowanie ma terapia skojarzona (np. leki miejscowe z jedną z form fototerapii, retinoidy z PUVA)</p> <p><b>I. Leczenie miejscowe</b> - preparaty złuszczające (mocznik, kwas salicylowy) celem usunięcia łuski - preparaty redukcyjne (dziegacie, cygnolina, miejscowe preparaty steroidowe, pochodne witaminy D3, tazaroten, preparaty łączone) - emolienty jako terapia uzupełniająca</p> <p><b>II. Leczenia systemowe</b> - metotreksat - cyklosporyna A - retinoidy</p> <p><b>III. Foto i Fotochemioterapia</b> - fotochemioterapia (PUVA) –</p>	Wnioskowana technologia medyczna może według mojej opinii ograniczyć stosowanie leków systemowych, szczególnie metotreksatu, jednakże w pełni go nie eliminując.	Nadal najtańszą opcją terapeutyczną pozostaje terapia miejscowa i fotochemioterapia, jednakże u większości pacjentów, szczególnie z ciężką łuszczycą, opcje te nie pozwalają na uzyskanie satysfakcjonującego efektu klinicznego. Inną korzystną cenowo możliwością jest stosowanie metotreksatu systemowo. Niektórzy chorzy mają jednak ograniczenia z powodu braku skuteczności leku lub nietolerancji czy przeciwwskazań do stosowania metotreksatu.	Najskuteczniejszą opcją wydaje się być metotreksat stosowany systemowo.	<p><u>Populacja dorosłych:</u> Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w 2010 roku opracowało rekomendacje stosowania leczenia biologicznego w łuszczycy zwyczajnej i łuszczycy stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Rekomendacje te wielokrotnie dostarczane były AOTM. W 2012 roku opracowano pierwszą część rekomendacji leczenia łuszczycy, odnoszących się do leczenia postaci łagodniejszych oraz leczenia łuszczycy u dzieci. Obecnie trwają prace nad drugą częścią rekomendacji poświęconą leczeniu łuszczycy ciężkiej.</p> <p>Obecnie stosuje się w łuszczycy następujące postępowanie terapeutyczne:</p> <p><b>I. Łuszczycy zwykła o małym stopniu nasienia (do 25% powierzchni skóry)</b> Leczenie zewnętrzne: - cygnolina - analogi witaminy D3 - tazaroten - kortykosteroidy</p> <p><b>II. Łuszczycy o zwykłą o umiarkowanym nasileniu w fazie aktywnej</b> - leczenie zewnętrzne w połączeniu z fototerapią lub fotochemioterapią (większość pacjentów) - leczenie systemowe (u niektórych chorych) – patrz poniżej</p> <p><b>III. Łuszczycy ciężka</b> Leczenie zewnętrzne jak powyżej Leczenie systemowe: - metotreksat - cyklosporyna A</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	psoraleny +UVA - fototerapia UVB 311 nm - fototerapia UVA1  <u>Populacja dzieci:</u> Leczenie uzależnione jest od wieku dziecka. U dzieci starszych praktycznie nie odbiega od leczenia proponowanego dla populacji osób dorosłych (patrz powyżej). Najczęściej z leków systemowych stosuje się: metotreksat i ewentualnie cyklosporynę A.				- retinoidy (ewentualnie REPUVA) - leki biologiczne  <u>Populacja dzieci:</u> Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w 2010 roku opracowało rekomendacje stosowania leczenia biologicznego w łuszczycy zwyczajnej i łuszczycy stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Rekomendacje te wielokrotnie dostarczane były AOTM. W 2012 roku opracowano pierwszą część rekomendacji leczenia łuszczycy, odnoszących się do leczenia postaci łagodniejszych oraz leczenia łuszczycy u dzieci. Według tych rekomendacji etanercept znalazł się jako lek alternatywny w leczeniu ciężkiej postaci dziecięcej. Rekomendacje ukazały się drukiem w Przeglądzie Dermatologicznym, organie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

kod produktu	nazwa świadczenia	wartość punktowa	dermatologia i wenerologia	tryb jednodniowy	hospitalizacja	uwagi
5.52.01.0001490	Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	2	x	x	x	- terapia z zastosowaniem: <b>adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab;</b> - PASI>10 i BSA>10% i DLQI>10

Źródło: Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla etanerceptu w populacji dorosłych z ciężką łuszczycą w analizie wnioskodawcy wskazano leczenie standardowe (placebo) oraz 3 inne leki z grupy leków biologicznych. Natomiast w populacji dzieci i młodzieży od 6 roku życia jako komparator wskazano wyłącznie leczenie standardowe (placebo).

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

W świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów, zaproponowane komparatory stanowią aktualny standard leczenia łuszczycy plackowatej w populacji pacjentów ze wskaźnikiem PASI>10. Z kolei w przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji klasycznych metod leczenia, jako odpowiednie terapie w populacji dorosłych wskazuje się leki biologiczne: ADA, UST, INF oraz ETA.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

I		
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

#### **Analiza kliniczna dotycząca populacji dorosłych:**

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych opisanego w analizie klinicznej wnioskodawcy odnaleziono łącznie 30 przeglądów systematycznych, w tym 7 przeglądów zamieszczonych na stronie *The National Institute for Health and Clinical Excellence*.

Opis i analizę w opracowaniu wnioskodawcy ograniczono do publikacji najbardziej aktualnych z lat 2010-2012. W tym przedziale czasowym zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych oceniających efektywność etanerceptu w terapii łuszczycy zwykłej: *Langley 2010, Hankin 2010, Dommasch 2011, Ryan 2011, Szepietowski 2011, Lucka 2012* oraz *Reich 2012*. Opisano ich założenia oraz wyniki, natomiast w postaci tabelarycznej przedstawiono jedynie charakterystykę publikacji z lat 2011-2012.

Odnaleziono przeglądy systematyczne (13 publikacji) z lat 2003-2009 to: *Weinberg 2003, Boehncke 2006, Woolacott 2006, Thomson 2007, Boudreau 2009, Katugampola 2007, Brimhall 2008, Schmitt 2008, Reich 2008, Bansback 2009, Levy-Roy 2009, Naldi 2009, Zhang 2009*.

Zidentyfikowano także 7 publikacji będących przeglądami systematycznymi/opracowaniami wtórnymi, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania etanerceptu: *Borras-Blasco 2009, Dommasch 2011, Ko 2009, Langley 2010, Lecluse 2011, Sanchez Carazo 2006* oraz *Ryan 2011*.

Ze względu na małą liczbę badań włączonych do przeglądów opublikowanych przed rokiem 2010 wnioskodawca ograniczył analizę do publikacji od 2010 roku.

Przeglądy *Hankin 2010* oraz *Lucka 2012* oceniały efektywność kliniczną oraz kosztową leczenia łuszczycy zwykłej plackowatej umiarkowanej do ciężkiej przy użyciu dostępnych leków, nie tylko leków biologicznych. W przeglądach tych nie przeprowadzono analizy pośredniej. Kryteria włączenia do tych przeglądów były szersze w porównaniu do analizy wnioskodawcy oraz nie zastosowano kryteriów odnoszących się do PASI. Oceniane punkty końcowe były zbieżne z punktami analizy wnioskodawcy. Do przeglądu *Hankin 2010* włączono ograniczoną liczbę przeglądów ze względu na mały zakres wyszukiwania. Ze względu na brak analizy pośredniej można jedynie odnieść się do wyników wyekstrahowanych z badań, które są zbieżne z wynikami niniejszej analizy.

W przeglądach *Szepietowski 2011* i *Reich 2012* przeprowadzono analizę porównawczą skuteczności klinicznej leków biologicznych z wykorzystaniem bayerowskiej metaanalizy sieciowej. W badaniu *Reich 2012* przeprowadzono wyszukiwanie badań do 2008 co skutkuje brakiem nowych badań opublikowanych po roku 2008 i może stanowić ograniczenie przeglądu. W obu przeglądach zostały uwzględnione badania dodatkowe nie uwzględnione w analizie wnioskodawcy ze względu na populację niespełniającą kryteria włączenia. W omawianych przeglądach 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%*), i placebo (*Szepietowski 2011: 4%; Reich 2012: 4%*).

**Analiza kliniczna dotycząca populacji dzieci od 6 r.ż.:**

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych opisanego w analizie klinicznej wnioskodawcy odnaleziono 2 publikacje dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży: *de Jager 2010* oraz *McCroskery 2010*.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci oraz dorosłych, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2002-2012, w języku polskim lub angielskim (w bazach *Medline*, *Embase*, *the Cochrane Library*). W wyniku przeglądu nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych, poza tymi przedstawionymi w analizie wnioskodawcy.

Odnalezione przeglądy opisano w Tabeli 11.



Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci od 6. r.ż. oraz u dorosłych.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																											
<p><b>Lucka 2012</b></p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Biogen Idec, Wyeth Pharma</p>	<p><b>Cel:</b> ocena długoterminowej efektywności klinicznej dostępnych leków biologicznych i niebiologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd syntetyczny z meta analizą</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od maja 2005 do lipca 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą;</p> <p><b>Interwencja:</b> acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacet, etanercept, ustekinumab, infliksymab</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PASI 75, DLQI</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez</p> <p><b>Inne:</b> angielski lub niemiecki</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 27, 7 RTC do metaanalizy (4 RCT dla ETA; szczegóły powyżej przy opisie przeglądu)</p> <p><b>Wyniki dla PASI 75 po 24 tyg.:</b></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&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x25 vs PL</td> <td>0,45 (0,34; 0,56)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x50 vs PL</td> <td>0,56 (0,49; 0,62)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>INF vs PL</td> <td>0,78 (0,72; 0,83)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>UST 90 vs PL</td> <td>0,77 (0,71; 0,83)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>UST 45 vs PL</td> <td>0,70 (0,64; 0,77)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>ADA vs PL</td> <td>0,60 (0,45; 0,74)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>ETA 2x50 – 2x25*</td> <td>0,50 (0,42; 0,57)</td> <td>p&lt;0,00001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ETA 2x50 przez pierwsze 12 tyg., potem do 24. Tyg. ETA 2x25</p> <p><b>Wnioski:</b> Największa skuteczność kliniczna w ocenie PASI 75 po 24 tyg. leczenia w porównaniu z placebo uzyskał infl ksymb, potem ustekinumab (dla obu dawek). Etanercept i adalimumab wobec placebo wykazywały relatywnie mniejszą skuteczność w ocenie PASI 75.</p>	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 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><b>Reich 2012</b></p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych w leczeniu łuszczycy</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą ( w tym również meta analiza sieciowa MTC)</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1995 do 31 października 2008</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z łuszczycą;</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept, adalimumab, efalizumab, ustekinumab, infliksymab</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo oraz etanercept</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PASI 75, DLQI</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez</p> <p><b>Inne:</b> angielski lub niemiecki</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 20, 19 RCT do metaanalizy (6 RCT dla ETA; szczegóły powyżej przy opisie przeglądu)</p> <p><b>Wyniki dla PASI 75:</b></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><b>Wnioski:</b> największą skuteczność kliniczną w ocenie PASI 75 po 10-16 tyg. leczenia uzyskał infl ksymb, potem ustekinumab (dla obu dawek), adalimumab i etanercept.</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 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)																												
<p><b>Szepietowski 2011</b></p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 RCT (6 RCT dla ETA; szczegóły wyżej przy opisie przeglądu)</p>																											

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.</p>	<p>klinicznej leków biologicznych w Polsce u chorych z łuszczycą plackowatą</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą (w tym również meta analiza sieciowa MTC)</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 26 stycznia 2011 r.</p>	<p>łuszczycą zwykłą (plackowatą) o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab</p> <p><b>Komparatory:</b> adalimumab, etanercept, infliksymab, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PASI 50, PASI 75, PASI 90</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT II i III fazy (pełno tekstowe próby kliniczne z randomizacją)</p> <p><b>Inne:</b> angielski, niemiecki, francuski</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1108 300 1821 678"> <thead> <tr> <th colspan="2">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="4">ETA 25 mg vs</td> <td>vs INF</td> <td>0,49 (0,83; 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>vs PL</td> <td>9,55 (7,36; 11,97)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik metaanalizy sieciowej dla porównywania w parach leków biologicznych</p> <p><b>Wnioski:</b> leki biologiczne cechują się wysoką skutecznością w zakresie poprawy wskaźnika PASI po 10-16 tygodni leczenia. Wszystkie oceniane leki biologiczne cechują się wyższą skutecznością od placebo. W każdym porównaniu etanercept okazał się mniej skuteczny od pozostałych leków biologicznych.</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 (0,83; 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 (0,83; 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><b>Ryan 2011</b></p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> ocena zależności między terapią lekami biologicznymi a występowaniem poważnych zdarzeń związanych z układem naczyniowo-sercowym (MACEs) u chorych z łuszczycą</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2010 r.; aktualizacja wyszukiwania w maju 2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) dla których dostępne były dane dotyczące występowania MACEs</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab, briakinumab</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo oraz ww. interwencje</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> poważne zdarzenia związane z układem naczyniowo-sercowym MACEs</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT II i III fazy (badania RCT wobec placebo, podwójnie zaślepienie, monoterapie)</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p><b>Inne:</b> angielski, niemiecki, francuski</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 22 RCT (8 RCT dla ETA; szczegóły wyżej przy opisie przeglądu)</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1108 909 1821 1061"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RD MACEs (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TNF a* (ETA, ADA, INF) 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><b>Wnioski:</b> 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 serowo-naczyniowym.</p>	Porównywane leki	RD MACEs (95% CI)	Wartość p	TNF a* (ETA, ADA, INF) 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 a* (ETA, ADA, INF) vs PL	-0,0005 (-0,01; 0,009)	0,94																						
UST vs PL	0,01 (-0,01; 0,03)	0,34																						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
<p><b>Dommasch 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> 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><b>Cel:</b> 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><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 30 lipca 2009 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab, certolizumab</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> infekcje, choroby nowotworowe</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT (badania RCT wobec placebo), w których pacjenci otrzymywali ww. lekami kontrolowane placebo przez co najmniej 12 tyg.</p> <p><b>Język:</b> angielski</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 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 pacjentów z łuszczycą zwykłą i 1383 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów). 13 prób dotyczyło pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycą plackowatą.</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1106 395 1821 858"> <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;"><b>Punkt końcowy: nowotwory</b></td> </tr> <tr> <td>ETA vs PL</td> <td>1,61 (0,49; 5,35)</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>ADA vs PL</td> <td>1,73 (0,42; 7,09)</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>INF vs PL</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;"><b>Punkt końcowy: infekcje</b></td> </tr> <tr> <td>ETA vs PL</td> <td>1,14 (0,92; 1,40)</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>ADA vs PL</td> <td>1,23 (1,00; 1,50)</td> <td>0,29</td> </tr> <tr> <td>INF vs PL</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><b>Wnioski:</b> 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	<b>Punkt końcowy: nowotwory</b>			ETA vs PL	1,61 (0,49; 5,35)	0,31	ADA vs PL	1,73 (0,42; 7,09)	0,71	INF vs PL	0,99 (0,25; 3,88)	0,76	1,48 (0,71; 3,09)*, p=0,91			<b>Punkt końcowy: infekcje</b>			ETA vs PL	1,14 (0,92; 1,40)	0,08	ADA vs PL	1,23 (1,00; 1,50)	0,29	INF vs PL	1,15 (0,91; 1,45)	0,52	1,18 (1,05; 1,33)*, p=0,19		
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																																		
<b>Punkt końcowy: nowotwory</b>																																				
ETA vs PL	1,61 (0,49; 5,35)	0,31																																		
ADA vs PL	1,73 (0,42; 7,09)	0,71																																		
INF vs PL	0,99 (0,25; 3,88)	0,76																																		
1,48 (0,71; 3,09)*, p=0,91																																				
<b>Punkt końcowy: infekcje</b>																																				
ETA vs PL	1,14 (0,92; 1,40)	0,08																																		
ADA vs PL	1,23 (1,00; 1,50)	0,29																																		
INF vs PL	1,15 (0,91; 1,45)	0,52																																		
1,18 (1,05; 1,33)*, p=0,19																																				
<p><b>De Jager 2010</b></p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> University Medical Center St Radboud Foundation, który otrzymał finansowanie od Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii, jak również analiza rekomendacji dotyczących miejscowego oraz systemowego leczenia łuszczycy plackowatej u dzieci</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1980 do września 2008 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci poniżej 18 roku życia z potwierdzoną łuszczycą</p> <p><b>Interwencja:</b> w niniejszym przeglądzie analizowano efektywność kliniczną różnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu łuszczycy u dzieci - analizę wyników przeglądu ograniczono wyłącznie do ocenianej interwencji (ETA)</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PASI, poprawa kliniczna (brak lub redukcja zmian łuszczycowych), brak poprawy, działania niepożądane</p>	<p><b>Włączone badania:</b> w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w 3 medycznych bazach danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) odnaleziono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 publikację będącą randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnym zaślepieniem, w którym oceniono efektywność kliniczną etanerceptu w porównaniu z PL – Paller 2008;</li> <li>- 2 opisy serii przypadków;</li> <li>- 4 opisy przypadku.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wyniki skuteczności klinicznej</li> <li>- Badanie RCT (ETA 0,8 mg/kg vs PL) – analizowane w przeglądzie badanie jest włączone do analizy głównej niniejszego raportu (Paller 2008).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="1106 1246 1821 1374"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>ETA</th> <th>PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 90</td> <td>27%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>57%</td> <td>11%</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Opisy przypadków</p>	Punkt końcowy	ETA	PL	PASI 90	27%	7%	PASI 75	57%	11%																								
Punkt końcowy	ETA	PL																																		
PASI 90	27%	7%																																		
PASI 75	57%	11%																																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																							
		<p><b>Metodyka:</b> 12-tygodniowe badanie RCT (ETA vs placebo), opis serii przypadków, opis przypadku</p> <p><b>Inne:</b> angielski</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1104 258 1285 325">Opis przypadku</th> <th data-bbox="1285 258 1462 325">Wiek pacjenta</th> <th data-bbox="1462 258 1715 325">Dawka leku/czas leczenia</th> <th data-bbox="1715 258 2107 325">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1104 325 1285 416">Hoang and Burruss 2007</td> <td data-bbox="1285 325 1462 416">14 lat</td> <td data-bbox="1462 325 1715 416">ETA 25 mg 8/ miesiący</td> <td data-bbox="1715 325 2107 416">Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1104 416 1285 483">Fabrizi 2007</td> <td data-bbox="1285 416 1462 483">22 miesiące</td> <td data-bbox="1462 416 1715 483">ETA 0,4 mg/kg / 6 miesiący</td> <td data-bbox="1715 416 2107 483">PASI 37 – 1,2 w 12 tyg. Leczenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1104 483 1285 550">Safa 2007</td> <td data-bbox="1285 483 1462 550">7 lat</td> <td data-bbox="1462 483 1715 550">ETA 0,4 mg/kg ≥6 miesiący</td> <td data-bbox="1715 483 2107 550">Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1104 550 1285 617">Farnsworth 2005</td> <td data-bbox="1285 550 1462 617">14 lat</td> <td data-bbox="1462 550 1715 617">ETA 25 mg/ 8 miesiący</td> <td data-bbox="1715 550 2107 617">Brak poprawy: <b>100%</b></td> </tr> </tbody> </table>	Opis przypadku	Wiek pacjenta	Dawka leku/czas leczenia	Wyniki	Hoang and Burruss 2007	14 lat	ETA 25 mg 8/ miesiący	Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b>	Fabrizi 2007	22 miesiące	ETA 0,4 mg/kg / 6 miesiący	PASI 37 – 1,2 w 12 tyg. Leczenia	Safa 2007	7 lat	ETA 0,4 mg/kg ≥6 miesiący	Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b>	Farnsworth 2005	14 lat	ETA 25 mg/ 8 miesiący	Brak poprawy: <b>100%</b>			
Opis przypadku	Wiek pacjenta	Dawka leku/czas leczenia	Wyniki																							
Hoang and Burruss 2007	14 lat	ETA 25 mg 8/ miesiący	Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b>																							
Fabrizi 2007	22 miesiące	ETA 0,4 mg/kg / 6 miesiący	PASI 37 – 1,2 w 12 tyg. Leczenia																							
Safa 2007	7 lat	ETA 0,4 mg/kg ≥6 miesiący	Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b>																							
Farnsworth 2005	14 lat	ETA 25 mg/ 8 miesiący	Brak poprawy: <b>100%</b>																							
<p><b>McCroskey 2010</b></p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> analiza światowych doświadczeń związanych z terapią etanerceptem u pediatrycznych pacjentów, jak również ocena wpływu zastosowanego leczenia na</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci, u których zastosowano leczenie ETA przed 18 r.ż. oraz u których potwierdzono wystąpienie nowotworu przed 22 rokiem</p>	<p>- Opisy serii przypadków</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1104 657 1285 724">Opis przypadku</th> <th data-bbox="1285 657 1462 724">N wiek</th> <th data-bbox="1462 657 1771 724">Dawka leku/Czas leczenia</th> <th data-bbox="1771 657 2125 724">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1104 724 1285 799">Papoutsaki 2006</td> <td data-bbox="1285 724 1462 799">N=4 6-15 lat</td> <td data-bbox="1462 724 1771 799">ETA 0,4 mg/kg 24</td> <td data-bbox="1771 724 2125 799">GPP* i EP*: PASI 52,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1104 799 1285 874">Kress 2006</td> <td data-bbox="1285 799 1462 874">N=3 9-16 lat</td> <td data-bbox="1462 799 1771 874">ETA 0,4 mg/kg 27;27;30 msc.</td> <td data-bbox="1771 799 2125 874">Prawie całkowicie ustąpiły: 100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>GPP - <i>pustular psoriasis</i>  EP – <i>erythrodermic psoriasis</i>  PPP – <i>Palmoplantar psoriasis</i></p> <p>- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ETA analizowano podczas fazy <i>extension</i>, prowadzonej w warunkach próby otwartej (Paller 2008). W ocenianym okresie obserwacji odnotowano wystąpienie 4 poważnych działań niepożądanych wśród których wystąpiły 3 przypadki infekcji (2 przypadki nieżytu żołądka i jelit oraz 1 przypadek zapalenia płuc). Jeden przypadek drożdżowej infekcji zidentyfikowano w innym doniesieniu klinicznym, w którym zastosowano etanercept (Hoang 2007). Przypadek łagodnej infekcji w miejscu iniekcji odnotowano w opisie serii przypadków Kress 2006.</p> <p>W pozostałych opisach przypadków nie odnotowano działań niepożądanych związanych z zastosowaną interwencją (ETA).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Etanercept jest skutecznym lekiem biologicznych stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej. Krótkoterminowymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były zazwyczaj infekcje.</p> <p>Wśród 18 pacjentów leczonych etanerceptem odnotowano wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- białaczki (4 pacjentów);</li> <li>- guzów litych (7 pacjentów w wieku od 4 do 21 lat);</li> <li>- nowotworów, które nie mogły być potwierdzone, jak również wykluczone z powodu braku historii choroby, braku wyników kluczowych badań laboratoryjnych oraz szczegółowych informacji dotyczących leczenia (3</li> </ul>				Opis przypadku	N wiek	Dawka leku/Czas leczenia	Wyniki	Papoutsaki 2006	N=4 6-15 lat	ETA 0,4 mg/kg 24	GPP* i EP*: PASI 52,8	Kress 2006	N=3 9-16 lat	ETA 0,4 mg/kg 27;27;30 msc.	Prawie całkowicie ustąpiły: 100%								
Opis przypadku	N wiek	Dawka leku/Czas leczenia	Wyniki																							
Papoutsaki 2006	N=4 6-15 lat	ETA 0,4 mg/kg 24	GPP* i EP*: PASI 52,8																							
Kress 2006	N=3 9-16 lat	ETA 0,4 mg/kg 27;27;30 msc.	Prawie całkowicie ustąpiły: 100%																							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> Immunex Corporation zależnym od Amgen Inc, Wyeth Pharmaceuticals należącym obecnie do Pfizer</p>	<p>częstość występowania nowotworów</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1998-2009</p>	<p>życia</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, brak grupy kontrolnej</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wystąpienie nowotworów</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne, badania rejestracyjne, badania postmarketingowe, inne doniesienia literaturowe</p>	<p>pacjentów);</p> <p>- chłoniaków, które nie zostały potwierdzone (4 pacjentów) – w większości przypadków, co najmniej 1-krotnie zastosowano leczenie towarzyszące, najczęściej stosowanym preparatem był metotreksat.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> przedstawione w przeglądzie dane sugerują, iż zastosowanie etanerceptu nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów.</p>

Prawie wszystkie odnalezione i włączone do analizy przeglądy systematyczne oceniające skuteczność analizowanej interwencji były finansowane ze środków producenta leku wnioskowanego lub komparatorów.

Odnalezione przeglądy cechowały się pewnymi ograniczeniami opisanymi powyżej. Wnioski autorów przeglądów były spójne pomiędzy sobą oraz są spójne z wynikami niniejszej analizy.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę zarówno w analizie klinicznej dotyczącej populacji dorosłych, jak i dzieci oraz młodzieży od 6 r.ż. dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- SBU (*Statens beredning for medicinsk utvardering*),
- NCCHTA (*the National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych – <http://www.clinicaltrial.gov>

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego.

W przypadku analizy klinicznej w populacji dzieci i młodzieży od 6. r.ż. wyszukiwanie przeprowadzono pomiędzy 06.09.2012 r. a 07-09.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły znajdujące się w bazach do dnia wyszukiwania.

W przypadku analizy klinicznej w populacji dorosłych wyszukiwanie przeprowadzono w ramach I aktualizacji raportu w dniach 26.07. – 02.08. 2011 r. W ramach II aktualizacji raportu w dniach 20-23.07.2012 r. przeprowadzono wyszukiwanie z zastosowaniem limitu czasowego od 01.07.2011 r – do dnia wyszukiwania.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniach 5-7 listopada 2012 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2.Kryteria włączenia/wykluczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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



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

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona oddzielnie dla dwóch populacji: dzieci powyżej 6 r.ż. oraz dorosłych. W niniejszym podrozdziale zostaną omówione badania kliniczne włączone do obu analiz.

W poniższej tabeli przedstawiono opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej zarówno populacji dzieci i młodzieży od 6 r.ż. oraz dla populacji dorosłych.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>PASI (Psoriasis Area and Severity Index)</b>	<p>Wskaźnik określający stopień zaawansowania łuszczycy – powszechnie stosowany w medycynie. Jego wartość stanowi sumę wskaźników oceniających powierzchnię objętą procesem chorobowym dla 4 obszarów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kończyny dolne (40%)</li> <li>- tułów (30%)</li> <li>- kończyny górne (20%)</li> <li>- głowa (10%).</li> </ul> <p>Dla każdego obszaru ocenia się powierzchnię objętą procesem chorobowym (skala 0-6) oraz stopień nasilenia (skala 0-4) dla każdego z parametrów: świąd, zaczerwienienie, stopień złuszczenia skóry, grubość w obrębie zmian.</p> <p>Wartość PASI obliczana jest przez iloczyn sumy odpowiednich wartości nasilenia zmian i wartość punktacji określającej zajętą powierzchnię oraz stałej dla danej części ciała.</p> <p>Zakres skali PASI waha się w granicach od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany).</p> <p>(Źródło: Gliński 2007, Kanikowska 2006)</p>	Skala obecnie powszechnie stosowana
<b>BSA (Body Surface Area)</b>	<p>Określa procentowe zajęcie powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe. Stopnie zaawansowania łuszczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lekkiego stopnia &lt;5% skóry jest zajęte przez łuszczycę,</li> <li>- umiarkowanego stopnia 5%-20% skóry,</li> <li>- umiarkowanego-zaawansowanego stopnia 20%-30% skóry,</li> <li>- zaawansowanego stopnia &gt;30% skóry.</li> </ul> <p>Przyjmuje się, że 1% ciała pacjenta to powierzchnia jego dłoni od nadgarstka do czubków palców.</p> <p>(Źródło: Kanikowska 2006)</p>	
<b>PGA (sPGA – Psoriasis Global Assessment)</b>	<p>Ocena stanu zaawansowania łuszczycy w 7-stopniowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak objawów łuszczycy.</li> <li>2. Stopień pośredni między brakiem objawów, a następnym stopniem zaawansowania.</li> <li>3. Nieznaczne uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/oraz rumień.</li> <li>4. Stopień pośredni między punktem 3 a 5.</li> <li>5. Umiarkowane uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/oraz rumień.</li> <li>6. Znaczne uniesienie blaszki łuszczycowej.</li> <li>7. Najbardziej nasilone zmiany w postaci uniesienia blaszki łuszczycowej, łuszczenia i/lub rumienia.</li> </ol> <p>(Źródło: Kanikowska 2006)</p>	
<b>Physicians Global Assessment of Change</b>	<p>Skala określająca stopień zmian, jakie nastąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia. Zmiany oceniane są na podstawie zdjęć oraz dokumentacji klinicznej. Polega na porównywaniu stanu początkowego przed terapią ze stanem w chwili oceny – po okresie leczenia.</p> <p>Stopnie oceny w zależności od wartości procentowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% – <i>cleared</i> – całkowity brak objawów choroby,</li> <li>• 75-99% – <i>excellent</i> – remisja w stopniu bardzo dobrym,</li> <li>• 50-74% – <i>good</i> – remisja w stopniu dobrym,</li> <li>• 25-49% – <i>fair</i> – remisja w stopniu dostatecznym,</li> <li>• 1-24% – <i>slight</i> – remisja w stopniu nieznacznym.</li> <li>• bez poprawy lub pogorszenia.</li> </ul> <p>(Źródło: Kanikowska 2006)</p>	

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>SF-36 (Short form – 36)</b>	<p>Kwestionariusz składa się z 36 pytań odnoszących się do ośmiu domen życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oceny własnego zdrowia,</li> <li>- sprawności fizycznej,</li> <li>- społecznego funkcjonowania,</li> <li>- zdrowia psychicznego,</li> <li>- stopnia ograniczenia aktywności na skutek obniżonej sprawności fizycznej,</li> <li>- zaburzeń emocjonalnych.</li> </ul> <p>Punktacja skali zawiera się w przedziale 0-100 – jakość życia jest wprost proporcjonalna do liczby punktów. (Źródło: Kanikowska 2006)</p>	Publikacje opisujące metody pomiaru jakości życia w łuszczycy zaznaczają, że kwestionariusz SF-36 ma małą przydatność do oceny jakości życia w dermatologii. (Źródło: Miękoś-Zydek 2006)
<b>DLQI (Dermatology Life Quality Index)</b>	<p>Skala DLQI została utworzona do oceny wpływu schorzeń dermatologicznych na jakość życia pacjentów dorosłych (od 16 roku życia) w czasie ostatnich 7 dni. Nie ocenia natomiast stanu psychicznego i samopoczucia pacjenta.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 10 zwalidowanych pytań i jest używany w ponad 33 różnych schorzeniach skóry. Jest najczęściej używanym instrumentem do pomiaru jakości życia w RCT z dziedziny dermatologii. Odpowiedź na każde pytanie podawana jest w skali 0-3. Wyniki DLQI są obliczane jako suma punktów za każde pytanie. Maksymalna wartość to 30 punktów.</p> <p>Poszczególne zakresy punktów to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-1: brak wpływu choroby na życie dziecka</li> <li>2-6: mały wpływ choroby</li> <li>7-12: umiarkowany wpływ</li> <li>13-18: bardzo duży wpływ</li> <li>19-30: skrajnie duży wpływ</li> </ul> <p>(Źródło: Kanikowska 2006, Dermatology Cardiff )</p>	-
<b>CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)</b>	<p>The Children's Dermatology Life Quality Index jest kwestionariuszem przygotowanym do oceny jakości życia w czasie ostatnich 7 dni u dzieci w wieku od 4 do 16 roku życia. Może być samodzielnie wypełniony przez pacjenta z pomocą rodziców lub opiekunów.</p> <p>Kwestionariusz ocenia 6 domen: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienną aktywność, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste oraz leczenie. Wersja kwestionariusza DLQI dla dzieci jest dostępna w wersji tekstowej oraz obrazkowej.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 10 zwalidowanych pytań, odpowiedź na każde pytanie podawana jest w skali 0-3. Wyniki CDLQI są obliczane jako suma punktów za każde pytanie. Maksymalna wartość to 30 punktów.</p> <p>Poszczególne zakresy punktów to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-1: brak wpływu choroby na życie dziecka</li> <li>2-6: mały wpływ choroby</li> <li>7-12: umiarkowany wpływ</li> <li>13-18: bardzo duży wpływ</li> <li>19-30: skrajnie duży wpływ</li> </ul> <p>(Źródło: Dermatology Cardiff )</p>	-
<b>PedsQL (Pediatric Quality of Life)</b>	<p>Kwestionariusz do ogólnej oceny jakości życia – przeznaczony jest dla dzieci w wieku 2-18 w formie samodzielnego wypełnienia testu (5-6, 8-12, 13-18 r.ż.) lub za pośrednictwem rodzica/opiekuna (2-4, 5-7, 8-12, 13-18 r.ż.).</p>	-

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
	<p>Ocenia jakość życia w wielu domenach: fizycznej, emocjonalnej, społecznej, funkcjonowania w szkole. Kwestionariusz zawiera 23 pytania dotyczące ostatniego miesiąca życia. Pytania podzielone są na 4 skale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- funkcjonowanie fizyczne – 8 pytań,</li> <li>- funkcjonowanie emocjonalne – 5 pytań,</li> <li>- funkcjonowanie społeczne – 5 pytań,</li> <li>- funkcjonowanie w szkole – 5 pytań.</li> </ul> <p>Wyniki skali jest sumą punktów z odpowiedzi na każde pytanie i zawiera się w przedziale 0-100. Wyższa wartość punktacji oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>(Źródło: PedsQL )</p>	
<b>17-HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)</b>	<p>The Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) jest skalą o udowodnionej skuteczności i stosowaną od wielu lat w ocenie stopnia nasilenia depresji przed, w trakcie i po leczeniu. Powinna być przeprowadzana przez doświadczonego klinicystę pracującego z pacjentami psychiatrycznymi.</p> <p>Ocena punktowa opiera się na 17 pytaniach. 8 pytań jest punktowanych na 5-cio punktowej skali w granicach od 0 (nie występuje) do 4 (ciężkie objawy). 9 pytań jest punktowanych w zakresie 0-2 pkt.</p> <p>Wynikiem skali jest suma punktów z poszczególnych pytań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-7 pkt: stan prawidłowy,</li> <li>• 8-13: łagodna depresja,</li> <li>• 14-18: umiarkowana depresja,</li> <li>• 19-22: ciężka depresja,</li> <li>• 22 pkt: bardzo poważna depresja.</li> </ul> <p>(Źródło: Hamilton 1960)</p>	-
<b>BDI (Beck Depression Inventory) Skala depresji Becka</b>	<p>Skala Depresji Becka została opracowana do oceny intensywności objawów depresji. Składa się z 21 pytań – odpowiedź w zakresie 0-3 punktów. Maksymalna ilość punktów to 63. Zakresy punktacji testu są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-10 – stan prawidłowy,</li> <li>• 11-16 – łagodne zaburzenia nastroju,</li> <li>• 17-20 – graniczna depresja kliniczna,</li> <li>• 21-30 – umiarkowana depresja,</li> <li>• 31-40 – ciężka depresja,</li> <li>• Powyżej 40 – graniczna depresja.</li> </ul> <p>(Źródło: <a href="http://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/beck-depression.aspx">http://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/beck-depression.aspx</a>, <a href="http://www.drcordas.com/education/mooddisorders/Scoring%20the%20Beck%20Depress.pdf">http://www.drcordas.com/education/mooddisorders/Scoring%20the%20Beck%20Depress.pdf</a> (data dostępu 7.12.2012 r.)</p>	-
<b>FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)</b>	<p>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, łączny maksymalny wynik to 52 pkt. (Źródło: AKL Wnioskodawcy)</p>	-
<b>The Stein Impact on Family Scale</b>	<p>The Impact on Family Scale jest przeznaczony do stosowania u rodziców/opiekunów dzieci cierpiących na schorzenia medyczne. Ma na celu ocenę wpływu schorzenia na rodzinę w aspektach zarówno finansowych, jak i emocjonalnych. Wyróżniono 4 domeny: wpływ finansowy, wpływ społeczny, osobiste</p>	-

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
	zaangażowanie oraz zdolność planowania i organizacji czasu. Składa się z 27 zagadnień z możliwością wyboru jednego z 4 poziomów.  (Źródło: <a href="http://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/family-impact.aspx">http://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/family-impact.aspx</a> (data dostępu 07.12.2012 r.)	
<b>Harter Self-Perception Profile for Children</b>	Skala mierząca poczucie własnej wartości w relacjach społecznych. Nie dotyczy konkretnej jednostki chorobowej. Wyniki zawierają się w zakresie 0-4, przy czym wyższe wyniki wskazują lepszą samoocenę. (Źródło: AKL Wnioskodawcy)	-
<b>EQ-5D</b>	EQ-5D jest narzędziem stosowanym do oceny ogólnie pojętego stanu zdrowia.  Zawiera pytania z 5 domen: ruchliwość (mobility), zdolność do opieki nad sobą (self-care), codzienna aktywność (usual activities), ból (pain/discomfort) oraz depresja (anxiety/depression). Na każde z nich można udzielić jednej z trzech odpowiedzi, co w sumie daje 243 stany zdrowia (3 możliwe odpowiedzi, na każde z 5 zagadnień, co daje 243 możliwe stany zdrowia) (Źródło: Rabin 2001)	-
<b>VAS (The Visual Analogue Scale)</b>	Wizualna skala, pozwalająca na ogólną ocenę stanu zdrowia lub też aktywność choroby w zakresie od 0 do 100. Najczęściej jest przedstawiana w postaci poziomej linii o długości 100 mm, na której chory zaznacza pionową kreską miejsce odpowiadające własnej ocenie stopnia nasilenia choroby. Wynik uzyskuje się mierząc (w milimetrach) odległość od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego. (Źródło: Wewers 1990)	-

#### Analiza kliniczna dla populacji dorosłych

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej. Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu *head-to-head*. W przypadku porównania etanerceptu z ADA oraz INF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencje. Przeprowadzono analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie **ETA vs PL: 8 badań klinicznych** - *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012.*
- Porównanie **ETA vs UST: 1 próba kliniczna** – *ACCEPT.*

Analiza pośrednia:

- Porównanie **ADA vs PL: 3 badania** - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010.*

Porównanie **INF vs PL: 4 badania** - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010.*

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego populacji dorosłych

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Gottlieb 2003</b> (II A) <u>Publikacje:</u> Gottlieb 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ImmuneX Corp</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wielośrodkowe - randomizacja blokowa, - podwójne maskowanie próby,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 25 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg. i 24 tyg.</li> <li>• Leki dozwolone: miejscowo stosowane preparaty, w stabilnych dawkach, takie jak glikokortykosteroidy o niskiej mocy oraz oparte na dziegiu szampony. Powyższe leki mogły być stosowane jedynie na skórę głowy, pach i pachwin.</li> <li>• Leki zabronione: miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane na skórę rąk i stóp.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 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.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna, inne stany skórne bądź inne poważne stany medyczne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; - psoralen + UVA (terapia PUVA) i terapia układowa łuszczycy w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; - terapia promieniami UVB, leczenie systemowe glikokortykosteroidami, a także analogami witaminy A i D bądź cignolinami w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 2x25: 57, PL: 55 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x25: 17,8 (1,1) PL: 19,5 (1,3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>▪ Jakość życia mierzona przy użyciu skali DLQI;</li> <li>▪ Procentowa poprawa w skali PASI, PGA, PtGA, BSA;</li> <li>▪ Działania niepożądane,</li> <li>▪ Rezygnacja z leczenia,</li> <li>▪ Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne</li> </ul>
<p><b>Leonardi 2003</b> (II A)</p> <p><u>Publikacje:</u> Leonardi 2003, Feldman 2005, Krueger 2006, Gordon 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ImmuneX Corporation</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wielośrodkowe (47 ośrodków), - randomizacja centralna blokowa przy użyciu komputerowo wygenerowanych list randomizacyjnych, - podwójne maskowanie próby,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 25 mg 2 razy w tyg. oraz 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> <li>• Leki dozwolone: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18. roku życia; - aktywna, lecz klinicznie stabilna łuszczycza; - stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; - liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 10</math> przed badaniem przesiewowym; - co najmniej 1 terapia układowa łuszczycy w przeszłości bądź fototerapia bądź wskazanie do fototerapii lub terapii układowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa bądź inne skórne stany, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania; - wcześniejsze leczenie ETA lub innymi blokerami TNF; - przyjmowanie przeciwciał anti-CD4 lub IL-2-toksyny krztuscowej (interleukina-2) na 6 msc. przed badaniem przesiewowym; - przyjmowanie leków biologicznych oraz stosowanie fototerapii psoralenem + UVA (terapia pUVA); - leczenie systemowe glikokortykosteroidami bądź terapia układowa łuszczycy na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; - otrzymywanie fototerapii UVB, miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D lub cignoliny na 2 tyg. przed badaniem oraz antybiotyków na tydzień przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 2x25: 162, ETA 2x50: 164, PL: 166</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Procentowa poprawa w skali PASI;</li> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA, PtGA;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Działania niepożądane,</li> <li>• Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x25: 18,5 (0,7) ETA 2x50: 18,4 (0,7) PL: 18,3 (0,6)	
<b>Papp 2005 (II A)</b>  Publikacje: Papp 2005, Krueger 2005  Źródło finansowania: Immunex Corporation Metodyka badania: - wielośrodkowe, - randomizacja - system odpowiedzi głosowych IVRS, - podwójne maskowanie próby,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 25 mg 2 razy w tyg. oraz 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> <li>• Leki dozwolone: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin; miejscowo stosowane preparaty zawierające smoleń, emulsje niesteroidowe.</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> - 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 $\geq 10$ 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  <b>Kryteria wykluczenia:</b> - aktywna, poważna infekcja w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; - łuszczycza kropelkowata, erytrodermiczna lub krostkowa w czasie badania przesiewowego bądź inne stany skórne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; - otrzymywanie antybiotyków w okresie 1 tygodnia przed rozpoczęciem przyjmowania leku; - terapia układowa łuszczycy oraz fototerapia psoralenem + UVA (pUVA) w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; - miejscowe glikokortykosteroidy, analogi witaminy A i D, cignoliny i fototerapia UVB w okresie 2 tyg. przed badaniem; wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF.  <b>Liczebność grup:</b> ETA 2x25: 196, ETA 2x50: 194, PL: 193 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x25: 19,1 (8,2) ETA 2x50: 19,5 (8,8) PL: 18,6 (8,6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Procentowa poprawa w skali PASI;</li> <li>• Odpowiedź na leczenie w skali PGA, PtGA;</li> <li>• Ocena świądu skóry przez pacjenta;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36;</li> <li>• Działania niepożądane;</li> <li>• Rezygnacja z leczenia;</li> <li>• Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne.</li> </ul>
<b>Tyring 2006 (II A)</b>  Publikacje: Tyring 2006, Tyring 2007  Źródło finansowania: Amgen Metodyka badania: - wielośrodkowe, - randomizacja - system odpowiedzi głosowych IVRS, - podwójne maskowanie próby,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel®) podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> <li>• Leki dozwolone: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> - 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 $\geq 10$ 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.  <b>Kryteria wykluczenia:</b> - 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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Procentowa poprawa w skali PASI, PGA, PtGA, BSA;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Ocena skuteczności leczenia mierzona w skali HAM-D, BDI, FACIT-F;</li> <li>• Działania niepożądane;</li> <li>• Rezygnacja z leczenia;</li> <li>• Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przed rozpoczęciem przyjmowania leku; - przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny lub fototerapii UVB w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 2x50: 311, PL: 307 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x50: 18,3 (7,6) PL: 18,1 (7,4)</p>	
<p><b>van de Kerkhof 2008</b> (II A)</p> <p><u>Publikacje:</u> van de Kerkhof 2008, Reich 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe, - randomizacja przy użyciu systemu <i>Clinical Operations Randomization Environment</i>, - podwójne maskowanie próby,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> <li>• Leki dozwolone: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, w stabilnych dawkach o niskiej bądź średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin</li> <li>• Leki zabronione: miejscowo działające glikokortykosteroidy stosowane w innych miejscach także na skórę rąk i stóp.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z aktywną, lecz klinicznie stabilną łuszczycą zwykłą (plackowatą); - stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%; - liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 10</math> w czasie badania przesiewowego (wskazując na łuszczycę zwykłą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego); - brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do leczenia lub brak tolerancji na co najmniej jedną formę terapii układowej lub fototerapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna inne stany skórne bądź inne poważne stany medyczne, które mogłyby zaburzać ocenę skuteczności leczenia łuszczycy; - aktywna, poważna infekcja w okresie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym lub wskaźnik masy ciała BMI &gt; 38 kg/m<sup>2</sup>; - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub innymi blokerami TNF; - przyjmowanie takich leków jak: efalizumab, alefacept, przeciwciał anty-CD4 lub IL-2-toksyny krztuścowej (interleukina-2) na 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - przyjmowanie fototerapii UVA i UVB, psoralenem + UVA (terapia pUVA), terapii układowej łuszczycy (włączając 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 stosowanych miejscowo inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) w okresie 2 tyg. przed badaniem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 50: 96, PL: 46 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 50: 21,4 (9,3) PL: 21,0 (8,7)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Procentowa poprawa w skali PASI;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI oraz EQ-5D;</li> <li>• Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Działania niepożądane;</li> <li>• Rezygnacja z leczenia.</li> </ul>
<p><b>Gottlieb 2011</b> (II A)</p> <p><u>Publikacje:</u> Gottlieb 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja czynna</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 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%;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, PASI 90;</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA;</li> <li>▪ Czas do wystąpienia PASI 75 w</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe, - randomizacja – brak opisu, - podwójne maskowanie próby,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> </ul>	<p>- liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math> w czasie badania przesiewowego; - liczba punktów w skali PGA <math>\geq 3</math>, wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - leczenie układowe z zastosowaniem terapii anti-IL—12/23p40, włączając brakinumab; - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub stwierdzona nadwrażliwość - brak możliwości przerwania leczenia zewnętrznego, fototerapii lub terapii układowej</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 2x50: 141, PL: 68 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x50: 19,4 (8,0) PL: 18,5 (6,9)</p>	<p>dniach;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do wystąpienia PGA 0/1 w dniach;</li> <li>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>Zgony;</li> <li>Działania niepożądane;</li> <li>Rezygnacja z leczenia.</li> </ul>
<p><b>Strober 2011</b> (II A)</p> <p><u>Publikacje:</u> Strober 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe, - randomizacja – brak opisu, - podwójne maskowanie próby,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> <li>Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 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 <math>\geq 12</math> w okresie wyjściowym; - liczba punktów w skali PGA <math>\geq 3</math>, wskazując na umiarkowany stopień nasilenia choroby określony przez lekarzy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie układowe z zastosowaniem terapii anti-IL—12/23p40, włączając brakinumab; - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub stwierdzona nadwrażliwość - brak możliwości przerwania leczenia zewnętrznego, fototerapii lub terapii układowej</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ETA 2x50: 139, PL: 72 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x50: 18,5 (6,0) PL: 18,3 (6,4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75, PASI 90;</li> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PGA;</li> <li>Czas do wystąpienia PASI 75 w dniach;</li> <li>Czas do wystąpienia PGA 0/1 w dniach;</li> <li>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>Zgony;</li> <li>Działania niepożądane;</li> <li>Rezygnacja z leczenia.</li> </ul>
<p><b>Bagel 2012</b> (II A)</p> <p><u>Publikacje:</u> Bagel 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p> <p><u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe, - randomizacja - randomizację ze stratyfikacją ze względu na BMI,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 50 mg 2 razy w tyg. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> <li>Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> <li>Leki dozwolone: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, o niskiej lub średniej mocy na skórę pach i pachwin.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 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 <math>\geq 10</math>; - stopień zajęcia powierzchni skóry głowy (SSA) wynoszący co najmniej 30%; - liczba punktów w skali PSSI wynosząca <math>\geq 15</math>; - kandydaci do fototerapii lub terapii systemowej; - pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczycza kropelkowata, erythrodermiczna lub krostkowa;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>Procentowa poprawa w skali sPGA, BSA;</li> <li>Zgony;</li> <li>Procentowa zmiana liczby punktów w skali PSSI po 12 i 24 tyg.;</li> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PSSI 75;</li> <li>% poprawa względem <i>baseline</i> w ocenie SSA;</li> <li>Ocena satysfakcji z leczenia;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
- podwójne maskowanie próby,		<p>- 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 kalcyneury oraz szampony zawierające smołę na co najmniej 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku;  - przyjmowanie cyklosporyny w postaci doustnej lub dożylniej, stosowanie fototerapii, przyjmowanie doustnie retinoidów, przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignolinę (anthralin), cyklofosfamid, sulfasalazyna, szampony sterydowe, anakinra na co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania;  - 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</p> <p><u>Liczebność grup:</u>  ETA 2x50: 62, PL: 62</p> <p><b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b>  ETA 2x50: 15,5 (8,46)  PL: 15,2(10,41)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Działania niepożądane;</li> <li>▪ Rezygnacja z leczenia (po 24 tyg.).</li> </ul>
<p><b>ACCEPT (II A)</b></p> <p><u>Publikacje:</u> Griffiths 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development</p> <p><u>Metodyka badania:</u>  - wieloośrodkowe (67 ośrodków),  - randomizacja warstwowa przy użyciu systemu adaptacyjnego,  - brak podwójnego zaślepienia – zaślepienie w stosunku do dawek UST oraz względem personelu badawczego ( za wyjątkiem personelu podającego oceniane leki)  - hipoteza badawcza typu superiority,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ETA 2x50:</b> etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnej w dawce 50 mg dwa razy w tyg.</li> <li>• <b>UST 45:</b> ustekinumab podawany podskórnie w dawce 45 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach;</li> <li>• <b>UST 90:</b> ustekinumab podawany podskórnie w dawce 90 mg, jako dawka początkowa, a następnie po 4 tygodniach.</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby dorosłe w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ Obecność potwierdzonej łuszczycy zwykłej (plackowatej) <math>\geq 6</math> miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ Kandydaci do fototerapii lub terapii systemowej;</li> <li>▪ Liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math> (skala od 0 do 72; im wyższy wynik tym większe zaawansowanie choroby);</li> <li>▪ Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA <math>\geq 3</math> pkt. (skala od 0 do 5, gdzie 0 – brak choroby; 5 – zaawansowany stan choroby);</li> <li>▪ Stopień zajęcia powierzchni ciała (BSA) w okresie wyjściowym wynoszący co najmniej 10%;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na co najmniej jedną formę terapii układowej włączając metotreksat, cyklosporynę lub naświetlanie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA);</li> <li>▪ Pacjenci wcześniej nie leczeni etanerceptem lub ustekinumabem;</li> <li>▪ Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łuszczycy kropie kowata, krostkowa, erytrodermiczna lub polekowe postaci łuszczycy;</li> <li>▪ Obecność poważnych infekcji/zakażeń;</li> <li>▪ Przewlekłe lub choroby zakaźne (infekcje) w wywiadzie;</li> <li>▪ Obecność choroby nowotworowej (za wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, bez objawów nawrotu w okresie <math>\geq 5</math> lat);</li> <li>▪ Terapia układowa bądź fototerapia na 4 tygodnie przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ Leczenie miejscowe łuszczycy na 2 tygodnie przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ 4–tygodniowe leczenie w ramach badań klinicznych etanerceptem lub ustekinumabem (lub 5 okresów półtrwania w zależności, która terapia była dłuższa) lub 3–miesięczne stosowanie</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach: PASI 75, PASI 90;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenia mierzona w skali PGA (ocena nasilenia choroby określona przez lekarza);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rezygnacje z leczenia;</li> <li>▪ Poważne działania niepożądane</li> <li>▪ Działania niepożądane.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		leków biologicznych (lub 5 okresów półtrwania w zależności, która terapia była dłuższa). <u>Liczebność grup:</u> ETA 2x50: 347 UST 45: 209 UST 90: 347  <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ETA 2x50: 18,6 (6,2) UST 45: 20,5 (9,2) UST 90: 19,9 (8,4)	
<b>SPiRiT (II A)</b> <u>Publikacje:</u> <i>Gottlieb 2004; Feldman 2005</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Centocor Research and Development</i> <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (24 ośrodki), - randomizacja ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego, - podwójne zaślepienie <b>- hipoteza badawcza brak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliksymab (INF) podawany w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylny trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6</li> <li>• Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylny trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 10, 30 tyg</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>• łuszczycy plackowata (zwykła), trwająca co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• wcześniejsze leczenie psoralenem + UVA (terapia PUVA) lub innymi systemowymi lekami przeciwłuszczycowymi;</li> <li>• liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math>;</li> <li>• stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%;</li> <li>• podpisanie zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne typy łuszczycy;</li> <li>• choroby przewlekłe bądź zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi w wywiadzie;</li> <li>• ryzyko poważnej infekcji w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• aktywna bądź utajona gruźlica, choroba limfoproliferacyjna;</li> <li>• nowotwór złośliwy w przebiegu 5 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry bez nawrotów);</li> <li>• kobiety w ciąży lub planujące ciążę w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> INF: 99 PL: 51 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> INF: 20 (14–28) PL: 18 (15–27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Statyczna ocena nasilenia choroby (sPGA);</li> <li>• Odsetki pacjentów, którzy otrzymali powtórne leczenie (<i>retreatment</i>);</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Rezygnacje z badania, AEs</li> </ul>
<b>EXPRESS (II A)</b> <u>Publikacje:</u> <i>Reich 2005; Reich 2006; Reich 2007; Rich 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Centocor Inc.</i> <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (32 ośrodki), - brak informacji o zastosowaniu randomizacji, - podwójne zaślepienie <b>- hipoteza badawcza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 do 46 tyg.</li> <li>• Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylny trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 24 tyg., 50 tyg</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 10 i 24 tyg., 50 tyg</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci dorośli;</li> <li>• łuszczycy zwykła (plackowata) umiarkowana do ciężkiej, trwająca co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej;</li> <li>• liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math>;</li> <li>• stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%;</li> <li>• zakończenie terapii systemowej lub fototerapii w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania oraz zakończenie terapii miejscowej w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko poważnej infekcji;</li> <li>• choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica;</li> <li>• wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innymi blokerami TNF-alfa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali PASI;</li> <li>• Statyczna ocena nasilenia choroby mierzona w skali sPGA;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI i SF-36;</li> <li>• % poprawa w ocenie wskaźnika NAPS ( <i>nail psoriasis and severity index</i> );</li> <li>• Związek pomiędzy PASI a DLQI i SF-</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>brak</b>		<p><u>Liczebność grup:</u> INF:301 PL:77</p> <p><b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> INF: 22,9 (9,3) PL: 22,8 (8,7)</p>	<p>36;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne;</li> <li>• Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności);</li> <li>• Działania niepożądane (AEs);</li> <li>• Poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>• Infekcje, poważne infekcje i inne AEs.</li> </ul>
<p><b>EXPRESS II (II A)</b> <u>Publikacje:</u> Menter 2007; Feld-man 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. Malvern, Penn, Schering-Plough, Kenilworth <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (63 ośrodki), - randomizacja przy użyciu zasady minimalizacji, przy zastosowaniu metody <i>biased-coin</i>, - podwójne zaślepienie - hipoteza badawcza <i>badanie typu superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnych trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 10 i 14 tyg., 50 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pacjenci dorośli;</li> <li>•łuszczycza zwykła (plackowata) umiarkowana do ciężkiej;</li> <li>•wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej;</li> <li>•liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math>;</li> <li>•stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ryzyko poważnej infekcji;</li> <li>•choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica;</li> <li>•wcześniejsze leczenie infliksymabem.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> INF: 314 PL: 208</p> <p><b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> INF: 20,4 (7,5) PL: 19,8 (7,7)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Globalna ocena nasilenia choroby;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI i SF-36;</li> <li>• Farmakokinetyka i przeciwciała przeciw infliksymabowi;</li> <li>• Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności);</li> <li>• Działania niepożądane (AEs);</li> <li>• Poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>• Infekcje i inne AEs.</li> </ul>
<p><b>Torii 2010 (II A)</b> <u>Publikacje:</u> Torii 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Japanese Society for Investigative Dermatology <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (28 ośrodków), - randomizacja przy użyciu metody dynamicznej alokacji pacjentów,  - podwójne zaślepienie - hipoteza badawcza <i>badanie typu superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Placebo (PL) podawane w postaci infuzji dożylnych trwającej ponad 2 h w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 10, 14 tyg., do 78 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wskazanie do fototerapii lub terapii systemowej w przypadku łuszczycy plackowatej, (zwykłej) lub łuszczycowego zapalenia stawów;</li> <li>•łuszczycza plackowata, (zwykła) umiarkowana do ciężkiej postaci, trwająca co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>•liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math>;</li> <li>•stopień zajęcia powierzchni ciała wynoszący co najmniej 10%</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ryzyko poważnej infekcji lub poważne infekcje w wywiadzie;</li> <li>•ryzyko choroby limfoproliferacyjnej lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie;</li> <li>•ryzyko aktywnej gruźlicy lub gruźlica w wywiadzie;</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> INF: 35 PL: 19</p> <p><b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> INF: 31,9 (12,8) PL: 33,1 (15,6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Globalna ocena nasilenia choroby;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne;</li> <li>• Poprawa względem <i>baseline</i> liczby punktów wskaźnika NAPS ( <i>nail psoriasis and severity index</i>);</li> <li>• Liczba paznokci dotkniętych łuszczycą;</li> <li>• Ocena bólu pacjenta wg VAS;</li> <li>• Ocena odpowiedzi według kryteriów ACR ( <i>American College of Rheumatology</i>);</li> <li>• Rezygnacje z leczenia (ogółem, z</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CHAMPION (II A)</b> <u>Publikacje:</u> Saurat 2008, Revicki 2008, Reich 2010, Saurat 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (28 ośrodków), - randomizacja centralna, - podwójne zaślepienie - hipoteza badawcza badanie typu superiority oraz non-inferiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Placebo (PL) podawane analogicznie oraz Metotreksat (MTX) w postaci tabletek - (nie jest przedmiotem analizy)</li> <li>Okres leczenia i obserwacji: 16 tyg. (faza <i>double-blind</i>)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> roku życia;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>Łuszczycza plackowata <math>\geq 1</math> roku, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania;</li> <li>Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca <math>&gt; 10\%</math> powierzchni ciała (BSA) oraz liczba punktów w skali PASI <math>\geq 10</math>);</li> <li>Aktywna postać łuszczycy pomimo leków stosowanych miejscowo;</li> <li>Pacjenci ze wskazaniem do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej;</li> <li>Odpowiedź na leczenia inh bi-torami TNF lub metotreksatem była niewystarczająca.</li> <li>Uwaga: Kobiety w wieku reprodukcyjnym i mężczyznom zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzone utajone ognisko gruźlicze, gdy zastosowano w przeszłości udokumentowane leczenie profilaktyczne lub jeżeli rozpoczęto je przed przystąpieniem do interwencji zgodnej z protokołem badania;</li> <li>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/pod-stawnokomórkowym z prze-rzutami i/lub rakiem umiejscowionym w szyjce macicy);</li> <li>Obniżona odporność.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> ADA: 108 PL: 53</p> <p><b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ADA: 20,2 (7,5) [10,4-52,9] PL: 19,2 (6,9) [6,5-38,1]</p>	<p>powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Działania niepożądane (AEs);</li> <li>Poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>Infekcje, poważne infekcje i inne AE</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>Procentowa poprawa w skali PASI;</li> <li>Odpowiedź w skali PGA;</li> <li>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI, EuroQOL 5D;</li> <li>Ocena <i>Psoriasis-Related Pruritus Assessment</i>;</li> <li>Ocena bólu związanego z łuszczycą przy użyciu skali VAS;</li> <li>Związek pomiędzy jakością życia a kliniczną odpowiedzią;</li> <li>Liczba dni, w których pacjent miał odpowiedź PASI 75 oraz bez AEs;</li> <li>Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne;</li> <li>Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności);</li> <li>Działania niepożądane (AEs);</li> <li>Poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>Infekcje, poważne infekcje i inne AEs.</li> </ul>
<p><b>REVEAL (II A)</b> <u>Publikacje:</u> Revicki 2007, Menter 2008, Menter 2010, Kimball 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (81 ośrodków), - randomizacja ze stratyfikacją ośrodków</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Placebo (PL) podawane analogicznie</li> <li>Okres leczenia i obserwacji: 16 tyg. (faza <i>double-blind</i>)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> roku życia;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>Klinicznie potwierdzona łuszczycza plackowata <math>\geq 6</math> miesięcy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania;</li> <li>Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca <math>&gt; 10\%</math> powierzchni ciała (BSA), liczba punktów w skali PASI <math>\geq 12</math> oraz w ocenie choroby przez lekarza (PGA) przynajmniej umiarkowana ciężkość schorzenia w momencie wyjściowym).</li> <li>Uwaga: Kobiety w wieku reprodukcyjnym zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>Procentowa poprawa w skali PASI;</li> <li>Odpowiedź w skali PGA;</li> <li>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36;</li> <li>Ocena w skali WPAI-SHP (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Specific Health</i>)</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
badawczego, - podwójne zaślepienie - hipoteza badawcza badanie typu superiority		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Potwierdzone utajone ognisko gruźlicze, gdy zastosowano w przeszłości udokumentowane leczenie profilaktyczne lub jeżeli rozpoczęto je przed przystąpieniem do interwencji zgodnej z protokołem badania;</li> <li>•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).</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> ADA:814 PL:398 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ADA:19,0 (7,08) PL:18,8 (7,09)	<i>Problem</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena <i>Psoriasis-Related Pruritus Assessment</i>;</li> <li>• Ocena bólu związanego z łuszczycą przy użyciu skali VAS;</li> <li>• Związek pomiędzy jakością życia a kliniczną odpowiedzią;</li> <li>• Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne;</li> <li>• Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs, z powodu braku skuteczności);</li> <li>• Działania niepożądane (AEs);</li> <li>• Ciężkie i poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>• Infekcje, poważne infekcje i inne AEs.</li> </ul>
<b>Asahina 2010 (II A)</b> <u>Publikacje:</u> <i>Asahina 2010</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Abbott Japan</i> <u>Metodyka badania:</u> - wieloośrodkowe (42 ośrodki), - brak opisu randomizacji, - podwójne zaślepienie - hipoteza badawcza badanie typu superiority	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 miejscach na ciele: brzuch (preferowane), ramię, lub udo)</li> <li>• Placebo (PL) podawane analogicznie jak aktywna interwencja</li> <li>• Okres leczenia i obserwacji: 16 i 24 tyg.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Wiek <math>\geq 20</math> roku życia;</li> <li>•pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>•Klinicznie potwierdzona przewlekła łuszczycy plackowata (umiarkowana do ciężkiej) od <math>\geq 6</math> m-cy, postać stabilna przez min. 2 m-ce przed włączeniem do badania;</li> <li>•Średnio lub mocno nasiloną postać łuszczycy (obejmująca <math>&gt;10\%</math> powierzchni ciała (BSA), liczba punktów w skali PASI <math>\geq 12</math>;</li> <li>•Uwaga: Po wykluczeniu ciąży kobietom w wieku reprodukcyjnym zalecano stosowanie antykoncepcji w okresie badania</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Zastosowana w przeszłości terapia inhibitorami TNF, obecność innych aktywnych chorób skóry lub skórnym infekcji;</li> <li>•Zdiagnozowany systemowy toczek rumieniowaty, sklerodermię lub reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>•Stwierdzone w wywiadzie: choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego, rak, chłoniaki, białaczka, gruźlica lub choroby limfoproliferacyjne;</li> <li>•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</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> ADA:43 PL:46 <b>Liczba punktów w skali PASI (SD):</b> ADA:30,24 (10,95) PL: 29,10 (11,77)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie mierzona w skalach PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>• Odpowiedź w skali PGA;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza DLQI;</li> <li>• Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36;</li> <li>• Parametry życiowe/wyniki laboratoryjne;</li> <li>• Farmakokinetyka;</li> <li>• Rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu występowania AEs);</li> <li>• Działania niepożądane (AEs);</li> <li>• Ciężkie i poważne działania niepożądane (SAEs);</li> <li>• Infekcje i inne AEs.</li> </ul>

Poniżej opisano definicje i metody punktów końcowych w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej dotyczącej populacji dorosłych.

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego populacji dorosłych.

Punkt końcowy	Badania
Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI	<p><b>Gottlieb 2003:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI po 12 oraz 24 tyg. leczenia</p> <p><b>Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI po 12 tyg. leczenia</p> <p><b>Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012, ACCEPT:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI po 12 tyg. leczenia</p> <p><b>SPIRIT, Torii 2010:</b> liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano <math>\geq</math> 50%, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; ocena w 10 tyg.</p> <p><b>EXPRESS:</b> liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano <math>\geq</math> 50%, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; ocena w 10 i 24 tyg.</p> <p><b>EXPRESS II:</b> odsetki pacjentów, u których zaobserwowano <math>\geq</math> 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI, ocena w 10 tyg.</p> <p><b>CHAMPION, Asahina 2010:</b> liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano <math>\geq</math> 50%, 75%, 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI; ocena w 16 tyg. (CHAMPION) lub w 16 i 24 tyg. (Asahina 2010)</p> <p><b>REVEAL:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% oraz 90% poprawę stanu skóry mierzona wskaźnikiem PASI po 16 tyg. leczenia</p>
Procentowa poprawa w skali PASI	<p><b>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008, EXPRESS, CHAMPION, REVEAL:</b> średnia procentowa zmiana (<math>\pm</math>SD) liczby punktów w skali PASI względem wartości wyjściowych ocena w 24 tyg. (Gottlieb 2003) lub w 12 tyg. (Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008, REVEAL) lub w 10 i 24 tyg. (EXPRESS) lub w 16 tyg. (CHAMPION)</p>
Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA	<p><b>Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012:</b> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>clear</i> (brak znamion; 0 pkt.) bądź <i>almost clear</i> (znamiona w niewielkim stopniu; 1 pkt.) w skali PGA, ocena w 12. tyg. obserwacji</p> <p><b>ACCEPT, REVEAL:</b> Liczby i odsetki pacjentów, którzy po 12 tyg. leczenia uzyskali poprawę w PGA: <i>cleared or minimal disease</i> (brak zmian lub minimalne zmiany) lub <i>cleared disease</i> (brak oznak choroby).</p> <p><b>SPIRIT, Torii 2010, EXPRESS, CHAMPION, Asahina 2010:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy po 12 tyg. leczenia uzyskali poprawę w PGA: <i>cleared or minimal disease</i> (brak zmian lub minimalne zmiany), ocena w 10 tyg. (lub w 10 i 24 tyg. - EXPRESS) lub w 16 tyg. (CHAMPION) lub 16 i 24 tyg. (Asahina 2010)</p> <p><b>EXPRESS II:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wyn k „<i>clear</i>” bądź „<i>excellent</i>” w skali PGA, ocena w 10 tyg.</p>
Procentowa poprawa w skali PGA	<p><b>Gottlieb 2003:</b> Średnia procentowa zmianę (<math>\pm</math>SD) liczby punktów w skali PGA względem wartości wyjściowych po 24 tyg.</p>
Odpowiedź w skali PtGA	<p><b>Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2008:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wyn k <i>good</i> w skali PtGA liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> w skali PtGA, ocena w 12 tyg.</p> <p><b>CHAMPION, REVEAL:</b> średnia zmiana liczby pkt. w skali oceniającej nasilenie choroby przez pacjenta względem wartości wyjściowej, ocena w 16 tyg.</p>
Ocena świądu skóry przez pacjenta	<p><b>Papp 2005:</b> liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>good</i> (brak świądu); liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik <i>severe</i> (poważny świąd), ocena po 12 tyg.</p>
Procentowa poprawa w skali BSA	<p><b>Gottlieb 2003, Bagel 2012:</b> średnia procentową zmianę (<math>\pm</math>SD) liczby punktów w skali BSA względem wartości wyjściowych, ocena po 12 tyg. (Bagel) lub 24 tyg. (Gottlieb)</p>
Procentowa poprawa jakości życia w skali DLQI	<p><b>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, SPIRIT, Torii 2010, EXPRESS, EXPRESS II:</b> średnia (mediana EXPRESS II) procentowa poprawa (<math>\pm</math>SD) wartości wskaźnika DLQI względem wartości wyjściowych, ocena w 12 tyg. lub 24 tyg. (Gottlieb 2003), lub w 10 tyg. (SPIRIT, EXPRESS II i Torii 2010) lub w 10 i 24 tyg. (EXPRESS)</p> <p><b>CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010:</b> średnia zmiana liczby pkt. W stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI, ocena w 16 tyg. (dodatkowo Asahina w 24 tyg.)</p>
Klinicznie znacząca poprawa jakości życia w skali DLQI	<p><b>Papp 2005, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, SPIRIT, Torii 2010, EXPRESS, EXPRESS II:</b> liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano spadek o 5 lub więcej liczby punktów w skali DLQI lub uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI, ocena w 12 tyg., lub w 10 tyg. (SPIRIT, EXPRESS II i Torii 2010) lub w 10 i 24 tyg. (EXPRESS)</p>

Punkt końcowy	Badania
	<b>REVEAL, Asahina 2010:</b> odsetek pacjentów, którzy uzyskali w 16 tyg. Obniżenie do „0” punktów w skali DLQI, ocena w 16 i 24 tyg.
<b>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D</b>	<b>van de Kerkhof 2008:</b> średnia procentowa zmianę liczby punktów w skali EQ-5D względem wartości wyjściowych, ocena w 12 tyg. <b>CHAMPION:</b> średnia zmiana liczby pkt. w skali <i>EQ-5D index score</i> i <i>EQ-5D VAS</i> w stosunku do wartości wyjściowych, ocena w 16 tyg.
<b>Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36</b>	<b>Papp 2005:</b> średnia końcowa liczby punktów w skali SF-36, ocena w 12 tyg. <b>EXPRESS:</b> średnia zmiana liczby pkt w stosunku do wartości wyjściowych w skali SF-36, ocena w 10 tygodniu <b>REVEAL, Asahina 2010:</b> średnia zmiana liczby pkt. Dla komponent PCS oraz MCS w stosunku do wartości wyjściowych w skali DLQI, ocena w 16 i 24 tyg.
<b>Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D</b>	<b>Tyring 2006:</b> odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 50% w skali HAM-D, średnia redukcja liczby punktów w skali HAM-D, ocena w 12 tyg.
<b>Ocena skuteczności leczenia w skali BDI</b>	<b>Tyring 2006:</b> odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 50% w skali BDI, średnia redukcja liczby punktów w skali BDI, ocena w 12 tyg.
<b>Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F</b>	<b>Tyring 2006:</b> odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów o co najmniej 3 pkt w skali FACIT-F, średnia redukcja liczby punktów w skali FACIT-F, ocena w 12 tyg.

#### Analiza kliniczna dla populacji dzieci od 6 r.ż.

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 pierwotne badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy. Badanie Paller 2008 to pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne – podtyp II A. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo. Charakterystyka badania została przedstawiona w poniższej tabeli.

Główna analiza skuteczności i jej wyniki zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w I etapie badania z zachowaniem reguły ITT.

Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą oparto na wynikach II oraz III etapu leczenia w badaniu *Paller 2008*, jak również faza *extension* badania *Paller 2008*.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do I etapu badania *Paller 2008* dotycząca wyjściowej liczby punktów w skali PASI jest istotnym parametrem ze względu na uzasadnienie doboru populacji do niniejszej analizy przedstawione przez wnioskodawcę.

Wartości liczby punktów w skali PASI są następujące:

- Dla grupy ETA: mediana liczby punktów w skali PASI wynosi 16,7 (zakres 12,0-90,0), a średnia 18,5 (SD 6,7).
- Dla grupy PL: mediana liczby punktów w skali PASI wynosi 16,4 (zakres 12,0-56,7), a średnia 18,6 (SD 6,8).

**Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego populacji dzieci powyżej 6 r.ż.**

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Paller 2008</b> Publikacje: Paller 2008, Paller 2010a, Paller 2010b, Siegfries 2010, Landells 2010, Langley 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen i Wyeth Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept (Enbrel) podawany w dawce 0,8mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne</li> <li>• Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 r.ż.;</li> <li>- stabilna łuszczycą zwykłą (plackowatą) o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego w czasie skryningu zdefiniowana za pomocą następujących kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- skala PASI <math>\geq</math> 12;</li> <li>- globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali sPGA <math>\geq</math> 3 pkt</li> <li>- stopień zajęcia powierzchni ciała (BSA) w okresie wyjściowym wynoszący co najmniej 10%;</li> <li>- pacjenci, u których łuszczycą w przeszłości trwała co najmniej 6 miesięcy oraz którzy byli lub</li> </ul> </li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie mierzona PASI 75 po 12 tyg.  <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie mierzona PASI 50 oraz PASI 90,</li> <li>- odpowiedź na leczenie mierzona w skali sPGA (brak znamion choroby lub zmiany w niewielkim</li> </ul>



w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

ID badania, źródło finansowania Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe															
<p><u>Metodyka badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie</li> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- randomizacja warstwowa przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS, proporcja 1:1,</li> <li>- zaślepienie podwójne, brak opisu zaślepienia,</li> <li>- czas trwania 48 tygodni,</li> </ul> <p>Skala Jadad: 4/5</p>	<p>Pacjenci mogli stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy o niskiej lub średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.</p> <p>Badanie składało się z trzech etapów:</p> <p>Etap I: leczenie wstępne trwające 12 tygodni</p> <p>Etap II: wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w schemacie open-label, czas trwania 24 tygodnie</p> <p>Etap III: pacjenci, którzy mieli odpowiedź na leczenie PASI 75 w 36. tygodniu badania byli powtórnie poddani randomizacji do grupy etanerceptu lub placebo</p>	<p>są aktualnie leczeni z wykorzystaniem fototerapii lub terapii systemowej (tj. metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub pacjenci, u których, w opinii badacza, choroba nie była odpowiednio kontrolowana po zastosowanej terapii miejscowej;</p> <p>Wymagana była także pisemna zgoda rodziców/prawnych opiekunów na uczestnictwo ich dzieci w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża lub okres karmienia piersią (osoby aktywne seksualnie były zobowiązane do stosowania antykoncepcji);</li> <li>- łuszczycza kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna lub inne choroby skóry zakłócające ocenę efektywności klinicznej;</li> <li>- poważny stan medyczny mogący zakłócić wyniki badania;</li> <li>- wcześniejsze leczenie za pomocą leków z grupy anty-TNF;</li> <li>- terapia z użyciem psoralenu i UVA (terapia PUVA), terapia promieniami UVA i UVB, terapia systemowa łuszczycy, przyjmowanie doustnych lub pozajelitowych glikokortykosteroidów, przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny, inhibitorów kalcyneuryny podczas 14-dniowego okresu <i>wash-out</i> przed włączeniem do badania;</li> <li>- leczenie biologiczne podczas 30-dniowego okresu <i>wash-out</i> przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowano łącznie 211 pacjentów,</li> <li>- liczebność grup w poszczególnych etapach:</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>ETA</th> <th>PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>106</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>208</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>69</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td><i>extension</i></td> <td>182</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Etap	ETA	PL	I	106	105	II	208	-	III	69	69	<i>extension</i>	182	-	<p>stopniu),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia mierzona przy użyciu skali CDLQI oraz PedsQL;</li> <li>- ocena w skali <i>The Stein Impact on Family Scale</i> ;</li> <li>- ocena w skali <i>Harter Self-Perception Profile for Children</i>;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- działania niepożądane (ogółem, poważne, infekcje, nowotwory, poważne infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nowotwory, wartości laboratoryjne, koncentracja etanerceptu w serum,</li> <li>- rezygnacja z badania</li> </ul>
Etap	ETA	PL																
I	106	105																
II	208	-																
III	69	69																
<i>extension</i>	182	-																

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego populacji dzieci i młodzieży od 6 roku życia.

Punkt końcowy	Badanie Paller 2008
Odpowiedź na leczenie	- wskaźnik stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI – redukcja PASI - globalna ocena nasilenia choroby przeprowadzona przez lekarza – sPGA
Jakość życia	- kwestionariusz CDLQI - kwestionariusz PedsQL
Ocena funkcjonowania rodziny	- skala <i>The Stein Impact on Family Scale</i>
Pomiar poczucia własnej wartości w relacjach społecznych	- skala <i>Harter Self-Perception Profile for Children</i>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego w analizie zarówno dla populacji dzieci, jak i dorosłych zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią doniesień naukowych.

### **Analiza kliniczna dla populacji dorosłych**

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

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie **ETA vs PL: 8 badań klinicznych** - *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012.*
- Porównanie **ETA vs UST: 1 próba kliniczna** – *ACCEPT.*

Analiza pośrednia:

- Porównanie **ADA vs PL: 3 badania** - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010.*
- Porównanie **INF vs PL: 4 badania** - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010.*

W analizie wnioskodawcy oceniono jakość włączonych badań za pomocą skali Jadad – wyniki tej oceny są następujące:

- *Gottlieb 2003 – 5 pkt*
- *Leonardi 2003 – 4 pkt*
- *Papp 2005 - 5 pkt*
- *Tying 2006 - 5 pkt*
- *van de Kerkhof 2008 – 4 pkt*
- *Strober 2011 – 4 pkt*
- *Gottlieb 2011 – 4 pkt*
- *Bagel 2012 – 5 pkt*
- *ACCEPT – 3 pkt*
- *CHAMPION – 5 pkt*
- *REVEAL – 5 pkt*
- *Asahina 2010 – 4 pkt*
- *SPIRIT – 5 pkt*
- *EXPRESS – 4 pkt*
- *EXPRESS II – 4 pkt*
- *Torii 2010 – 4 pkt*

Wnioskodawca dokonał także oceny heterogeniczności włączonych do analiz badań:

1. dla porównania **ETA vs PL: 8 badań klinicznych** – kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów nieznacznie się różniły, istotne różnice dotyczyły liczby pacjentów uczestniczących w badaniach jednakże charakterystyka wyjściowa pacjentów była do siebie zbliżona. We wszystkich włączonych badaniach analizowany okres obserwacji wynosił 12 tygodni;
2. dla porównania **INF vs PL: 4 badania** - w celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia wszystkich włączonych do analizy badań uwzględniała randomizację. Informacje dotyczące utajenia procesu alokacji nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie określone. Pomiedzy włączonymi badaniami występuje różnica dotycząca wielkości próby włączonej do badania. We wszystkich włączonych do analizy badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby. Zidentyfikowano różnice w kryteriach wyłączenia pacjentów z poszczególnych badań oraz w liczbie pacjentów uczestniczących w badaniach. Pomimo powyższych ograniczeń mogących zwiększyć heterogeniczność wyników przeprowadzono metaanalizę danych.
3. dla porównania **ADA vs PL: 3 badania** – we wszystkich włączonych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie. Z powodu znaczących różnic w długości okresów obserwacji w badaniach, analizę pośrednią wnioskodawcy przeprowadzono dla dwóch okresów obserwacji. Populacje pacjentów włączonych do porównania były zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej.

Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Pomimo określenia populacji docelowej jako: pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą, w analizie uwzględniono badania w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej.
- Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
- 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.

- 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.
- 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.
- W 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 potencjalnie 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. Jednakże, 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.
- Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej.
- W przypadku niektórych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). 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 związanym z próbą kliniczną *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 ograniczeń 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.

#### **Analiza kliniczna dla populacji dzieci i młodzieży od 6 r.ż.**

Do analizy klinicznej dla populacji dzieci włączono jedno pierwotne badanie randomizowane. Wnioskodawca ocenił jakość badania na 4 punkty z 5 możliwych w skali Jadad. Ocena punktowa została obniżona ze względu na brak opisu zastosowanego podwójnego maskowania.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTM włączone do analizy badanie zostało sklasyfikowane jako II A – poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją.

Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Pomimo określenia populacji docelowej jako „pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą” w analizie uwzględniono badanie na populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej.
- Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Niesie to za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W analizie nie uwzględniono również publikacji dostępnych jedynie w formie abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

- Okres obserwacji we włączonym badaniu *Paller 2008*, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni badania – etap I. Kolejne etapy badania (II i III) trwające do 48 tygodnia badania, z uwagi na brak grupy kontrolnej lub nieadekwatną populację, zostały omówione jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej ETA. W dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej ETA uwzględniono także wyniki fazy *extension* badania *Paller 2008*.
- Należy zaznaczyć, iż wyniki etapu II badania *Paller 2008* oraz jego fazy *extension* dotyczą jedynie grupy ocenianej interwencji (brak grupy kontrolnej). Natomiast wyniki dla II etapu mogą być obciążone błędem przeszacowania, wynikającym z faktu, iż do tego etapu włączano jedynie pacjentów z uzyskaną odpowiedzią PASI 75.
- W przypadku punktów końcowych, dla których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości określającej rozrzut danej cechy nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych.

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

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę dla populacji dzieci i młodzieży przeprowadzono analizę jakościową jednego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy – oparto się na wykonanych analizach statystycznych dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w I Etapie badania *Paller 2008*.

W analizie klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę dla populacji dorosłych przeprowadzono cztery porównania:

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie **ETA vs PL: 8 badań klinicznych** – Pomimo występowania pewnych różnic w zakresie metodologii nie odnotowano istotnej heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Odnotowano jedynie różnice dotyczące okresu obserwacji. Przeprowadzono jedną metaanalizę dla 12 tyg. okresu obserwacji (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*) oraz osobną analizę statystyczną dla 24 tygodni leczenia (*Gottlieb 2003*). Natomiast podczas dokonywania agregacji danych analizy bezpieczeństwa wykonano tylko jedną metaanalizę bez względu na zastosowany okres obserwacji (łącznie dla 12 i 24 tyg.).
- Porównanie **ETA vs UST: 1 próba kliniczna** – przeprowadzono analizę jakościową jednego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy *ACCEPT*.

Analiza pośrednia - ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem oraz infliksymabem u pacjentów z łuszczycą zwykłą wykonano porównanie pośrednie etanerceptu z infliksymabem oraz etanerceptu z adalimumabem poprzez wspólny komparator – placebo:

- Porównanie **ADA vs PL: 3 badania** - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*.
- Porównanie **INF vs PL: 4 badania** - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*.

W związku z założeniem, iż celem ocenianej analizy była ocena efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do komparatorów, a nie porównanie między sobą wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych za wystarczającą została uznana przez Wnioskodawcę metoda analizy pośredniej Buchera. Zastosowanie metody analizy sieciowej nie byłoby w tym przypadku uzasadnione.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Zarówno w analizie klinicznej dotyczącej populacji dorosłych, jak i dzieci i młodzieży od 6 r.ż. autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy, we wszystkich przypadkach wyniki przedstawili z 95-procentowymi przedziałami ufności, a za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęli 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

**Dla leku Enbrel zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W analizie nie przedstawiono randomizowanych badań, które dowodzą wyższości leku Enbrel nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi: ADA, UST oraz INF.**

## Wyniki analizy skuteczności dla populacji dorosłych

### Porównanie ETA vs PL

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

Analizowanymi punktami końcowymi we włączonych do analizy badaniach są: wskaźnik stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI, skala PGA oraz skala PtGA, rozległość zmian skórnych mierzonych wskaźnikiem BSA (Body Surface Area) oraz ocena stanu świądu skóry przez pacjenta.

Dokonano także oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza DLQI (Dermatology Life Quality Index) oraz przy zastosowaniu wskaźnika SF-36 (36 – Item Short Form Health Survey). W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla 17-pytaniowej skali Hamilton Depression Rating Scale (17-HAM-D), skali depresji Becka (BDI, Beck Depression Inventory) oraz skali oceniającej stopień zmęczenia/wyczerpania u pacjentów z chorobami przewlekłymi (FACIT-F, Functional assessment of chronic illness therapy fatigue).

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

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dorosłych w porównaniu ETA vs PL.

Punkt końcowy/okres obserwacji		Liczba badań			Całkowita populacja			Wynik metaanalizy Iloraz szans OR (95% CI)/ WMD (95% CI)		
		ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL
PASI 50	12 tyg	3	4	1	1187	1817	142	OR = 12,59 (8,78; 18,04)	OR = 24,84 (14,62; 42,23)	OR = 23,10 (7,25; 94,38)
	24 tyg	1	-	-	112	-	-	OR = 23,21 (7,77; 73,40)	-	-
PASI 75	12 tyg	3	6	1	1187	1619	142	OR = 15,62 (8,66; 28,17)	OR = 19,28 (13,71; 27,11)	OR = 27,00 (4,15; 1119,52)
	24 tyg	1	-	-	112	-	-	OR = 22,20 (5,90; 120,33)	-	-
PASI 90	12 tyg	2	6	1	1075	2237	142	OR = 22,49 (5,39; 93,84)	OR = 18,96 (10,32; 34,82)	OR = 7,05 (0,99; 306,07)
	24 tyg	1	-	-	112	-	-	OR = 30,49 (3,14; ∞)	-	-
Procentowa poprawa w skali PASI	12 tyg	1	1	-	492	492	-	WMD = 38,60 (31,30; 45,90)	WMD = 50,20 (43,30; 57,10)	-
	24 tyg	1	-	-	112	-	-	WMD = 66,00 (50,30; 81,70)	-	-
Poprawa w skali PGA (%)	24 tyg	1	-	-	112	-	-	WMD = 48,00 (36,90; 59,10)	-	-
Poprawa w skali PtGA (%)	24 tyg	1	-	-	112	-	-	WMD = 55,00 (41,14; 68,86)	-	-
Poprawa w skali BSA (%)	24 tyg	1	-	-	112	-	-	WMD = 75,00 (58,24; 91,76)	-	-
Odpowiedź w skali PGA	12 tyg	2	5	1	1075	1629	142	OR = 13,33 (7,62; 23,31)	OR = 21,79 (13,86; 34,26)	OR = 13,80 (3,21; 122,66)
Odpowiedź w skali PtGA – wynik „good”	12 tyg	2	2	1	1075	1075	142	OR = 45,05 (6,16; 329,74)	OR = 91,54 (12,65; 662,54)	OR = 17,69 (1,91; ∞)
Odpowiedź w skali PtGA – wynik „severe”	12 tyg	2	2	1	1075	1075	142	OR = 0,30 (0,19; 0,47)	OR = 0,10 (0,05; 0,20)	OR = 0,07 (0,02; 0,26)
Procentowa poprawa w skali DLQI	12 tyg	1	2	-	112	1110	-	WMD = 39,90 (27,87; 51,93)	WMD = 47,73 (41,60; 53,85)	-
	24	1	-	-	492	-	-	WMD = 57,00	-	-

Punkt końcowy/okres obserwacji	Liczba badań			Całkowita populacja			Wynik metaanalizy Iloraz szans OR (95% CI)/ WMD (95% CI)		
	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL
tyg							(38,65; 75,35)		

**Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50:**

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono 3 badania: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* (dla próby *Gottlieb 2003* wybrano wyniki osiągnięte w 12 tyg. obserwacji).

W wyniku metaanalizy obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 50, który wynosi 12,59 (95% CI: 8,78; 18,04), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest prawie 13 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie znamiennej na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 5,41 (95% CI: 4,10; 7,14), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3).

Dodatkowo w badaniu *Gottlieb 2003* obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 50 w grupie pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 2x25 mg 2 razy po 24 tyg. obserwacji – OR = 23,21 (95% CI: 7,77; 73,4). Obliczona na tej podstawie korzyść względna wynosi 6,06 (95% CI: 3,15; 12,4), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3).

- ETA 2x50 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono 4 badania (*Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *Bagel 2012*) z 12 tyg. okresem obserwacji.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia PASI 50 wynosi 24,84 (95% CI: 14,62; 42,23), według autorów analizy wnioskodawcy wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ( $p < 0,0001$ ).

Wynik testu wykazały heterogeniczność wyników. Przyczyną heterogeniczności wyników mogła być zbyt mała liczebność próby klinicznej w badaniu *Bagel 2012*.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 6,37 (95% CI: 4,62; 8,78), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 2).

- ETA 1x50 mg/tydz vs PL

Zidentyfikowano jedno badanie – *van de Kerkhof 2008*, w którym etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu.

Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans wystąpienia PASI 50 wynosi 23,10 (95% CI: 7,25; 94,38) na korzyść etanerceptu.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 7,90 (95% CI: 3,34; 20,19), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3).

**Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 75:**

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono 3 badania: *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005* (dla próby *Gottlieb 2003* wybrano wyniki osiągnięte w 12 tyg. obserwacji).

W wyniku metaanalizy obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 75, który wynosi 15,62 (95% CI: 8,66; 28,17), wynik jest istotny statystycznie na korzyść ETA ( $p < 0,0001$ ). Stwierdzono heterogeniczność wyników. Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 10,69 (95% CI: 6,15; 18,57), natomiast NNT jest równe 4 (95% CI: 3; 4).

Ponadto, w badaniu *Gottlieb 2003* obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 75 w grupie pacjentów przyjmujących etanercept w dawce 2x25 mg 2 razy po 24 tyg. obserwacji. OR wyniósł 22,2 (95% CI: 5,9; 120,33). Obliczona na tej podstawie korzyść względna wynosi 10,29 (95% CI: 3,67; 30,57), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3).

- ETA 2x50 mg/tydz vs PL

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

Iloraz szans obliczony w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wynosi 19,28 (95% CI: 13,71; 27,11) i jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 10,34 (95% CI: 7,61; 14,04), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 3).

- ETA 1x50 mg/tydz vs PL

Na podstawie danych z badania *van de Kerkhof 2008*, w którym etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 75, OR wyniósł 27,00 (95% CI: 4,15; 1119,52) na korzyść etanerceptu.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 17,25 (95% CI: 3,25; 98,63), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 3; 5).

#### **Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 90:**

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono 2 badania *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005*. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wynosi 22,49 (95% CI: 5,39; 93,84). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 20,08 (95% CI: 4,89; 82,48), natomiast NNT jest równe 10 (95% CI: 8; 15).

W badaniu *Gottlieb 2003* przeprowadzono wyniki dla 24 tyg. okresu obserwacji. Iloraz szans wystąpienia co najmniej PASI 90 obliczony po 24 tyg. leczenia dla porównania grupy etanerceptu 2 x 25 mg z placebo wynosi 30,49 (95% CI: 3,14;  $\infty$ ). Dodatkowe parametry - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 24,14 (95% CI: 3,18;  $\infty$ ), natomiast NNT jest równe 5 (95% CI: 3; 8).

- ETA 2x50 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono 5 badań: *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006*, *Strobel 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej PASI 90 wynosi 18,96 (95% CI: 10,32; 34,82). Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,0001$ ), nie wykazano heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 15,49 (95% CI: 8,64; 27,77), natomiast NNT jest równe 6 (95% CI: 5; 6).

- ETA 1x50 mg/tydz vs PL

Na podstawie danych z badania *van de Kerkhof 2008*, w którym etanercept był podawany w dawce 50 mg raz w tygodniu obliczono iloraz szans wystąpienia PASI 90. Wynik on wynosi 7,05 (95% CI: 0,99; 306,07) na korzyść etanerceptu.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 6,23 (95% CI: 1,12; 36,82), natomiast NNT jest równe 9 (95% CI: 5; 85).

**Procentowa poprawa w skali PASI:** Procentową poprawę w skali PASI oceniano w badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008*. Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie przeprowadzono metaanalizy wyników.

We wszystkich analizowanych badaniach średnia procentowa poprawa liczby punktów w skali PASI była większa w grupie ETA w porównaniu do grupy PL (różnice były istotne statystycznie, dla wszystkich badań  $p < 0,0001$ ).

**Procentowa poprawa w skali PGA:** procentową poprawę w skali PGA oceniano w badaniu *Gottlieb 2003*. Poprawę liczby punktów PGA zaobserwowano jedynie u pacjentów z grupy otrzymującej ETA (46%), natomiast w grupie placebo nastąpiło pogorszenie wyniku w tej skali o 2%. Różnica średnich procentowych zmian określająca poprawę liczby punktów w skali PGA wynosi 48 % (95% CI: 36,9; 59,1). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu.

#### **Odpowiedź w skali PGA:**

Ocena nasilenia łuszczycy na podstawie skali PGA została opisana w badaniach klinicznych *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *van de Kerkhof 2008*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*.

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL

Do metaanalizy włączono badania *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005*. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku 0 lub 1 w skali PGA dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wynosi 13,33 (95% CI: 7,62; 23,31). Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 8,83 (95% CI: 5,28; 14,77), natomiast NNT jest równe 4 (95% CI: 3; 4).

- ETA 2x50 mg/tydz vs PL

Metaanalizę oparto na badaniach *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Strober 2011*, *Gottlieb 2011* oraz *Bagel 2012*.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia odpowiedzi PGA 0/1 w 12 tyg. leczenia wynosi 21,79 (95% CI: 13,86; 34,26). Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść etanerceptu ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 11,80 (95% CI: 7,85; 17,76), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 3).

- ETA 1x50 mg/tydz vs PL

W badaniu *van de Kerkhof 2008* oceniano także odpowiedź w grupie pacjentów przyjmujących ETA 1x50 mg/tydz. Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzony w skali PGA po 12 tyg. leczenia w grupie przyjmującej ETA wynosi 13,80 (95% CI: 3,21; 122,66). Dodatkowe parametry - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 8,86 (95% CI: 2,58; 32,70), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 3; 5).

**Procentowa poprawa w skali PtGA:** oceny tego punktu końcowego dokonano w badaniu *Gottlieb 2003*. W 24 tyg. okresie obserwacji znacznie większy procent poprawy w PGA uzyskały osoby z grupy otrzymującej etanercept (62%) w porównaniu do grupy placebo (7%) ( $p < 0,001$ ). Różnica średnich procentowych zmian wyniosła 55% (95% CI: 41,14; 68,86). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu.

**Odpowiedź w skali PtGA:** oceniana była w badaniach *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *van de Kerkhof 2008*.

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL

Metaanalizę oparto na badaniach *Leonardi 2003*, *Papp 2005*.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA wynosi 45,05 (95% CI: 6,16; 329,74). Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść etanerceptu ( $p < 0,0001$ ), nie wykazano heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 40,15 (95% CI: 5,55; 290,65), natomiast NNT jest równe 10 (95% CI: 8; 13).

- ETA 2x50 mg/tydz vs PL

Metaanaliza obejmowała badania *Leonardi 2003* oraz *Papp 2005*. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta wynosi 91,54 (95% CI: 12,65; 662,54).



Na podstawie dostępnych danych autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili obliczenia dodatkowych parametrów - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 73,21 (95% CI: 10,23; 524,15), natomiast NNT jest równe 5 (95% CI: 5; 7).

- ETA 1x50 mg/tydz vs PL

W badaniu *van de Kerkhof 2008* oceniano także odpowiedź w grupie pacjentów przyjmujących ETA 1x50 mg/tydz. Obliczony iloraz szans wystąpienia wyniku *good* w skali PtGA wynosi 17,69 (95% CI: 1,91; ∞) - wynik statystycznie znamiennej na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast obliczony iloraz szans wystąpienia wyniku *severe* w skali PtGA wynosi 0,07 (95% CI: 0,02; 0,26). Wynik jest znamiennej statystycznie na korzyść etanerceptu. Na podstawie dostępnych danych obliczono także dodatkowe parametry RB i NNT przemawiające na korzyść etanerceptu.

**Procentowa poprawa w skali BSA:** oceniana była w badaniu *Gottlieb 2003* w 24 tyg. leczenia. W grupie pacjentów przyjmujących ETA 2x25 mg/tydz. nastąpił znaczny spadek wartości wskaźnika BSA (63%) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (wzrost wskaźnika BSA o 12%). Różnica pomiędzy badanymi grupami jest istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

#### **Procentowa poprawa jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza DLQI:**

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL: ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono metaanalizy danych. W badaniu *Leonardi 2003* obliczona różnica procentowej poprawy w skali DLQI po 12-tyg okresie obserwacji dla porównania ETA 2x25 vs PL wynosi 39,9 % (95% CI: 27,87; 51,93). Natomiast w próbie klinicznej *Gottlieb 2003* dla 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskana różnica procentowej zmiany w skali DLQI wynosi 57 % (95% CI: 38,65; 75,35). Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,0001$ ).
- ETA 2x50 mg/tydz vs PL: metaanaliza obejmowała badania *Leonardi 2003* oraz *Tyring 2006* (okres obserwacji 12 tyg.). Obliczona w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica procentowej zmiany liczby punktów w skali DLQI pomiędzy grupą ETA 2 x 50 mg a PL względem wartości wyjściowej wynosi 47,73 (95% CI: 41,60; 53,85). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu ( $p < 0,0001$ ), nie stwierdzono heterogeniczności omawianych wyników.

Ponadto przedstawiono wyniki dla parametrów nie przedstawionych w tabeli:

**Ocena świądu skóry przez pacjentów:** była oceniana w badaniu *Papp 2005*. Na podstawie danych z badania można stwierdzić, że częstość występowania braku świądu skóry jest większa w grupie pacjentów leczonych etanerceptem (dla ETA 2x25 27%, dla ETA 2x50 25%) w porównaniu do grupy pacjentów z placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Natomiast częstość występowania ciężkiego świądu jest większa w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Obliczone na podstawie danych parametry OR, RB oraz NNT także wskazują na przewagę ETA nad placebo.

#### **Klinicznie znacząca poprawa jakości życia w skali DLQI:**

- ETA 2x25 mg/tydz vs PL: wyniki badania *Papp 2005* wskazują na wystąpienie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (OR=7,42 (95% CI: 4,62; 11,93)). Na podstawie dostępnych danych obliczono także dodatkowe parametry - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 2,79 (95% CI: 2,18; 3,61), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 3).
- ETA 2x50 mg/tydz vs PL: przeprowadzono metaanalizę badań *Strober 2011* oraz *Gotlieb 2011*, w których punktem końcowym było uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wynosi 7,54 (95% CI: 2,67; 21,31), Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,0001$ ). Przeprowadzone testy: Breslow-Day = 0,114876, (df = 1),  $p = 0,7347$ ; Cochran Q = 0,114574 (df = 1),  $p = 0,735$  nie wykazały heterogeniczności wyników.

Na podstawie dostępnych danych obliczono także dodatkowe parametry - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 2,79 (95% CI: 2,18; 3,61), natomiast NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 3).

Wyniki badania *Papp 2005* wskazują na wystąpienie klinicznie znaczącej poprawy w skali DLQI (OR 9,75 (95% CI: 5,97; 15,97)). Na podstawie dostępnych danych obliczono także dodatkowe parametry - obliczona korzyść względna (RB) wynosi 2,98 (95% CI: 2,34; 3,86), natomiast NNT jest równe 2 (95% CI: 2; 3).

ETA 1x50 mg/tydz vs PL: badanie *van de Kerkhof 2008* oceniało spadek o  $\geq 5$  punktów w skali DLQI oraz uzyskanie wyniku „0” lub „1” na skali DLQI. Obliczony iloraz szans uzyskania przez pacjentów

klinicznie znaczącej poprawy jakości życia w skali DLQI (spadek o  $\geq 5$  punktów) po 12 tyg. leczenia wynosi 7,62 (95% CI: 3,24; 18,27) i wykazuje istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA. Wyniki dla drugiego punktu końcowego nie są istotnie statystyczne.

**Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36:** wyniki badania Papp 2005 wskazują na przewagę etanerceptu.

W 12 tyg. badania średnia liczby punktów w skali PCS (komponenta fizyczna) w grupie pacjentów leczonych etanerceptem wyniosła 52,7 -52,8, a w grupie placebo była równa 49,6 ( $p < 0,01$ ). W skali MCS (komponenta psychiczna) w grupie pacjentów z etanerceptem średnia liczby punktów wyniosła 50,6–51,0, natomiast w grupie pacjentów z placebo była równa 46,5 ( $p < 0,01$ ). Wyniki są istotne statystycznie na korzyść etanerceptu.

**Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D:** wyniki badania *van de Kerkhof 2008* wskazują na istotną poprawę jakości życia w grupie chorych otrzymujących ETA 1x50 mg tydz. 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.

**Ocena skuteczności leczenia w skali HAM-D:** wyniki badania *Tyring 2006* w 12 tyg. leczenia wskazują na przewagę etanerceptu. Największy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję liczby punktów w tej skali o co najmniej 50%, wystąpił w grupie otrzymującej etanercept (43%). W grupie przyjmującej placebo odsetek ten był zdecydowanie niższy (32%). Różnica między grupą ETA vs PL jest istotna statystycznie ( $p = 0,0048$ ).

**Ocena skuteczności leczenia w skali BDI:** W badaniu *Tyring 2006* w 12 tyg. leczenia większy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję punktów w skali BDI o co najmniej 50%, odnotowano w grupie otrzymującej etanercept (55%) w porównaniu do grupy placebo (39%). Różnica średniej redukcji liczby punktów w skali BDI w 12 tyg. leczenia wyniosła 1,8 (95% CI: 0,6; 2,9). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu przyjmowanego w dawce 50 mg 2 razy w tyg. ( $p < 0,0001$ ).

**Ocena skuteczności leczenia w skali FACIT-F:** W badaniu *Tyring 2006* w 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów leczonych ETA średnia redukcja liczby punktów w skali FACIT-F wyniosła 5,0, natomiast w grupie PL była równa 1,9. Działanie etanerceptu w dawce 2x50 mg/tydz. było skuteczniejsze niż działanie placebo. Poziom istotności statystycznej wyniósł  $p < 0,0001$ . Różnica średniej redukcji liczby punktów w skali FACIT-F, oceniającej zmęczenie była równa 3,0 (95% CI: 1,6; 4,5). Wynik jest istotny statystycznie.

Większy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję liczby punktów w FACIT-F o co najmniej 3 punkty, wystąpił w grupie otrzymującej etanercept (58%) w stosunku do grupy przyjmującej placebo (43%). Różnica jest istotna statystycznie na korzyść etanerceptu ( $p = 0,0001$ ).

### **Porównanie ETA vs UST**

Analizę porównawczą efektywności klinicznej etanerceptu z ustekinumabem oparto na odnalezionym w wyniku przeglądu 1 wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym – *ACCEPT*. W badaniu tym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną etanerceptu z ustekinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Badanie to cechuje średnia jakość oceniana za pomocą skali Jadad (3 punkty). W badaniu tym nie zastosowano zaślepienia podwójnego. Autorzy analizy zaznaczają również, że dodatkowym ograniczeniem badania jest stosowanie ustalonych dawek ustekinumabu bez względu na masę ciała, co może wpłynąć na błędne wnioskowanie dotyczące siły UST stosowanego w praktyce klinicznej.

Wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji (z zachowaniem reguły ITT). Ocenę skuteczności oparto na ocenie wskaźnika stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI oraz globalnej oceny nasilenia choroby przez lekarza (sPGA).

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dorosłych – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu ACCEPT: ETA vs UST 45 i 90.**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR* (95% CI)	RB* (95% CI)	NNH* (95% CI)
	ETA 2x50	UST 45			
PASI 75	197/347 (56,8)	141/209 (67,5)	0,63	0,84	10

			(0,43; 0,92)	(0,74; 0,96)	(6; 43)
<b>PASI 90</b>	80 /347 (23,1)	76/209 (36,4)	0,52 (0,35; 0,78)	0,63 (0,49; 0,83)	8 (5; 19)
<b>sPGA (0 i 1 pkt.)</b>	170/347 (49,0)	136/209 (65,1)	0,52 (0,36; 0,75)	0,75 (0,65; 0,87)	7 (5; 14)
<b>sPGA (0 pkt.)</b>	30/347 (8,6)	34/209 (16,3)	0,49 (0,28; 0,85)	0,53 (0,34; 0,84)	14 (8; 49)
Punkt końcowy	n/N (%)		OR* (95% CI)	RB* (95% CI)	NNH* (95% CI)
	ETA 2x50	UST90			
<b>PASI 75</b>	197/347 (56,8)	256/347 (73,8)	10,11 (4,75; 22,50)	0,77 (0,69; 0,86)	6 (5; 11)
<b>PASI 90</b>	80 /347 (23,1)	155/347 (44,7)	5,27 (2,10; 14,93)	0,52 (0,41; 0,64)	5 (4; 7)
<b>sPGA (0 i 1 pkt.)</b>	170/347 (49,0)	245/347 (70,6)	0,40 (0,29; 0,55)	0,69 (0,61; 0,79)	5 (4; 7)
<b>sPGA (0 pkt.)</b>	30/347 (8,6)	91/347 (26,2)	0,27 (0,16; 0,42)	0,33 (0,22; 0,48)	6 (5; 9)

\*obliczenia przeprowadzone przez autorów analizy wnioskodawcy

### Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Częstość występowania poprawy stanu skóry według skali PASI 75 oraz PASI 90 była większa w grupie leczonej ustekinumabem, niezależnie od dawki, w porównaniu z grupą przyjmującą etanercept. Po 12-tyg okresie obserwacji 67,5% pacjentów z grupy UST 45 oraz 73,8% pacjentów z grupy UST90 osiągnęło przynajmniej 75% poprawę w skali PASI w porównaniu z 56,8% pacjentów przyjmujących etanercept (odpowiednio  $p=0,01$  oraz  $p<0,001$ ). Różnice zarówno dla PASI 75, jak i PASI 90 (dla obu dawek UST 45 oraz UST 90  $p<0,001$ ) były istotne statystycznie.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zarówno dla PASI 75, jak i PASI 90 również wskazują na przewagę ustekinumabu nad terapią wnioskowaną.

Obliczone w analizie korzyści względne (RB) dla PASI 75 oraz dla PASI 90 dla grupy leczonej etanerceptem są niższe w porównaniu do grupy leczonej ustekinumabem i także przemawiają na korzyść UST.

### Odpowiedź PGA

Jak wynika z powyższych danych w grupach pacjentów leczonych ustekinumabem, niezależnie od wysokości dawki, zaobserwowano znacznie większy odsetek pacjentów, u których obserwowano wystąpienie punktu końcowego (wynik PGA *clear* lub *minimal disease*). Różnice pomiędzy grupami UST 45 oraz UST 90 a grupą przyjmującą etanercept były znamienne statystycznie dla obu porównań  $p<0,001$ ).

Analogiczne, istotne statystycznie wyniki, otrzymano dla punktu końcowego wyniku PGA *clear* (dla ETA vs UST 45  $p<0,006$  natomiast dla ETA vs UST 90  $p<0,001$ )

Obliczone przez wnioskodawcę ilorazy szans, parametry RB oraz NHH także wskazują na przewagę ustekinumabu nad etanerceptem niezależnie od dawki UST.

### **Porównanie ETA vs INF**

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, Tying 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.

Analizę przeprowadzono dla okresów 12 tyg. oraz 24 tyg. Porównywano etanercept w dawkach 2x25 mg/tydz, 2x50 mg/tydz oraz 1x50 mg/tydz vs infliksymab w dawce 5 mg/kg.

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

Wyniki analizy pośredniej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność etanerceptu i infliksymabu (dane dichotomiczne – iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, OR).

Punkt końcowy	ETA vs PL OR (95% CI)			INF vs PL OR (95% CI)	ETA vs INF OR (95% CI)			Istotność statystyczna		
	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50		ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50 mg	ETA 2x25	ETA 2x50	ETA 50
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
PASI 50	12,59 (8,78; 18,04)	24,84 (14,62; 42,23)	23,10 (7,25; 94,38)	98,98 (49,47; 198,05)	0,13 (0,06; 0,28)	0,25 (0,11; 0,60)	0,23 (0,05; 1,00)	IS	IS	IS <sup>^</sup>
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
PASI 50	23,21 (7,77; 73,4)	bd	bd	127,54 (45,66; 426,73)	0,18 (0,04; 0,89)	bd	bd	IS	bd	bd
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
PASI 75	15,62 (8,66; 28,17)	19,28 (13,71; 27,11)	27,00 (4,15; 1119,52)	154,89 (75,53; 317,66)	0,10 (0,04; 0,26)	0,124 (0,056; 0,276)	0,17 (0,01; 3,14)	IS	IS	NS
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
PASI 75	22,20 (5,90; 120,33)	bd	bd	114,27 (34,72; 579,25)	0,19 (0,03; 1,53)	bd	bd	NS	bd	bd
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
PASI 90	22,49 (5,39; 93,84)	18,96 (10,32; 34,82)	7,05 (0,99; 306,07)	122,61 (38,66; 388,91)	0,18 (0,03; 1,15)	0,155 (0,042; 0,570)	0,06 (0,003; 1,26)	NS	IS	NS
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
PASI 90	30,49 (3,14; ∞) <sup>#</sup>	bd	bd	106,4 (17,8; 4282,8)	0,29 (0,00; ∞)	bd	bd	NS	bd	bd
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
Odpowiedź w skali PGA	13,33 (7,62; 23,31)	21,79 (13,86; 34,26)	13,80 (3,21; 122,66)	99,16 (38,01; 258,67) <sup>&amp;</sup>	0,13 (0,04; 0,41)	0,22 (0,076; 0,634)	0,14 (0,02; 1,09)	IS	IS	NS
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
Jakość życia wg DLQI (wynik „0”)	bd	7,54 (2,67; 21,31)	2,29 (0,87; 6,78) <sup>###</sup>	45,23 (18,57; 110,15)	bd	0,17 (0,04; 0,66)	0,05 (0,01; 0,20)	bd	IS	IS
<b>okres obserwacji: 10–12 tygodni</b>										
Jakość życia wg DLQI (obniżenie o ≥ 5 pkt)	7,42 (4,62; 11,93) <sup>^^</sup>	9,75 (5,97; 15,97) <sup>^^</sup>	7,62 (3,24; 18,27)	11,3 (2,0; 68,2)	0,66 (0,11; 4,08)	0,86 (0,14; 5,39)	0,67 (0,09; 4,81)	NS	NS	NS

<sup>\*</sup>Obliczono metodą Peto; <sup>#</sup>Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych; <sup>^</sup>Na pograniczu istotności statystycznej; <sup>^^</sup>Analizowany punkt końcowy dotyczył spadku ≥ 5 lub wynik „0”; <sup>###</sup>Analizowany punkt końcowy dotyczył uzyskania wyniku „0” lub „1” na skali DLQI <sup>&</sup>Stwierdzona heterogeniczność wyniku (*random*)

Wyniki analizy pośredniej przedstawione w powyższej tabeli wskazują na większą skuteczność infliksymabu w porównaniu z etanerceptem.

Dla wszystkich punktów końcowych analiza wnioskodawcy wykazała przewagę infliksymabu nad etanerceptem.

Analiza porównawcza przeprowadzona dla 12 tygodniowego okresu obserwacji 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 PASI 90 dla dawki etanerceptu 2x50 mg/tydz.

Dla 24-tygodniowego okresu obserwacji znamienność statystyczną na korzyść infliksymabu uzyskano jedynie w przypadku wystąpienia co najmniej PASI 50 w porównaniu z etanerceptem w dawce 2x25 mg/tydz (wynik istotny statystycznie).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki analizy należy interpretować ostrożnie, ze względu na ograniczoną ich wiarygodność.

### **Porównanie ETA vs ADA**

Porównawcza analiza efektywności etanerceptu vs adalimumabu została przeprowadzona dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania etanerceptu z placebo, na podstawie ośmiu badań z randomizacją (*Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 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. Metoda pośredniego porównania wiąże się z poważnymi ograniczeniami, w związku, z czym interpretacja rezultatów w takim przypadku powinna być przeprowadzona z ostrożnością.

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.

Ocenianymi dawkami etanerceptu były ETA 2x25 mg/tydz., ETA 2x 50 mg/tydz., ETA 1x50 mg/tydz. Okres obserwacji obejmował 12-16 tydz. oraz 24 tydz.

Wyniki analizy pośredniej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. 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
<b>okres obserwacji: 12–16 tygodni</b>										
<b>PASI 50</b>	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
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
<b>PASI 50</b>	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
<b>okres obserwacji: 12–16 tygodni</b>										
<b>PASI 75</b>	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 <sup>^</sup>	IS <sup>^</sup>	NS
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
<b>PASI 75</b>	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
<b>okres obserwacji: 12–16 tygodni</b>										
<b>PASI 90</b>	22,49 (5,39; 93,84)	18,96 (10,32; 34,82)	7,05 (0,99; 306,07)	22,68 (5,94; 86,66) <sup>&amp;</sup>	0,99 (0,14; 7,03)	0,84 (0,19; 3,64)	0,31 (0,01; 7,36)	NS	NS	NS
<b>okres obserwacji: 24 tygodnie</b>										
<b>PASI 90</b>	30,49 (3,14; ∞) <sup>#</sup>	bd	bd	17,42 (3,59; 161,68)	1,75 (0,00; ∞)	bd	bd	NS	bd	bd
<b>okres obserwacji: 12–16 tygodni</b>										
<b>Odpowiedź w skali PGA</b>	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
<b>okres obserwacji: 12–16 tygodni</b>										
<b>Uzyskanie wyniku „0” na skali DLQI</b>	bd	7,54 (2,67; 21,31)	2,29 (0,87; 6,78) <sup>##</sup>	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; <sup>#</sup>Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych; <sup>^</sup>Na pograniczu istotności statystycznej; <sup>##</sup>Analizowany punkt końcowy dotyczył uzyskania wyniku „0” lub „1” na skali DLQI; <sup>&</sup>Stwierdzona heterogeniczność wyniku (*random*)

Obliczone parametry OR wykazują przewagę etanerceptu jedynie w następujących punktach końcowych (wyniki nieistotne statystycznie):

- PASI 50 w 12-16 tyg. obserwacji dla ETA 2x50 oraz ETA 50,
- PASI 50 w 24 tyg. dla ETA 2x25,
- PASI 75 oraz PASI 90 w 24 tyg. dla ETA 2x25,

W przypadku większości ocenianych punktów końcowych oraz zastosowanych dawek etanerceptu i analizowanych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu etanerceptu z adalimumabem.

Jedynie w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie określonej w skali PGA dla ETA 2x25 mg/tydz. oraz skali DLQI dla ETA 50 wykazano istotną statystycznie różnicę wskazującą na przewagę adalimumabu.

Wyniki analizy pośredniej należy interpretować ostrożnie z uwagi na ograniczenia związane z jej wiarygodnością i heterogenicznością badań włączonych do oceny bezpośredniej.

### **Wyniki analizy skuteczności dla populacji dzieci i młodzieży: ETA vs PL**

Analizę efektywności klinicznej etanerceptu podawanego w postaci iniekcji podskórnych raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w porównaniu z placebo w populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy oparto na I etapie (12 tygodni) badania Paller 2008.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dzieci i młodzieży – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w **badaniu Paller 2008: ETA vs PL.**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR* (95% CI)	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
	ETA	PL			
PASI 50	79/106 (75)	24/105 (23)	9,88 (5,03; 19,53)	3,26 (2,30; 4,77)	2 (2; 3)
PASI 75	60/106 (57)	12/105 (11)	10,11 (4,75; 22,50)	4,95 (2,90; 8,69)	3 (2; 3)
PASI 90	29/106 (27)	7/105 (7)	5,27 (2,10; 14,93)	4,10 (1,94; 8,87)	5 (4; 10)
sPGA	56/106 (53)	14/105 (13)	7,28 (3,54; 15,48)	3,96 (2,41; 6,70)	3 (2; 4)

\*Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania poprawy stanu skóry wg. skali PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 była istotnie większa w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ( $p < 0,001$ ). Obliczone parametry – korzyść względna (RB, *relative benefit*) oraz NNT (*number needed to treat*) także są znamienne statystycznie na korzyść etanerceptu.

Kolejnym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskali 0 punktów lub maksymalnie 1 punkt w skali sPGA. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest istotnie statystycznie wyższa (7,28 razy) od tej szansy w grupie przyjmującej placebo ( $p < 0,001$ ).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dzieci i młodzieży – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji w **badaniu Paller 2008: ETA vs PL.**

Punkt końcowy	N		Zmiana parametru w % (SD)		Różnica (95% CI)	Istotność statystyczna, p
	ETA	PL	ETA	PL		
<b>jakość życia CDLQI</b> – średnia procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI	106	105	52,3 (63,71*)	17,5 (63,71*)	34,8* (17,61; 51,99;)	$p = 0,0001$
<b>jakość życia CDLQI</b> – średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali CDLQI	106	105	5,4 (5,6*)	3,1 (5,1*)	2,3* (0,85; 3,75)	IS
<b>jakość życia PedsQL</b> – średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali PedsQL	106	105	6,8 (17,6)	3,8 (10,1)	3,0 (-0,88; 6,88)	NS

\*Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Wyniki oceny wpływu leczenia etanerceptem na jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza CDLQI wskazują, że obliczona różnica procentowej poprawy w skali CDLQI po 12-tygodniowym okresie obserwacji dla ETA vs PL w populacji badania *Paller 2008* (opis w publikacji *Langley 2011*) wyniosła 34,8% (wynik istotny statystycznie). Obliczono także średnią zmianę całkowitej liczby punktów w skali CDLQI w I etapie badania – różnica tych parametrów dla ETA vs PL wynosiła 2,3 na korzyść etanerceptu (wynik istotny statystycznie).

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza PedsQL nie wykazuje różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Na podstawie wyników uzyskanych przy użyciu kwestionariusza *Stein Impact on Family Scale* oraz skali *Harter Self-Perception Profile for Children (SPP-C)* można stwierdzić, że liczba punktów uzyskanych w obu skalach utrzymywała się stałym poziomie w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji, a pomiędzy grupami ETA vs PL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie powyższego punktu końcowego.

Podsumowując, można stwierdzić, iż etanercept podawany w postaci iniekcji podskórnych raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w porównaniu z placebo jest skuteczniejszy niż placebo w przypadku punktu końcowego poprawy stanu skóry o PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA. Odnotowano także większą poprawę jakości życia ocenionej w skali CDLQI w grupie ETA w porównaniu do grupy PL.

#### Dodatkowa analiza efektywności

W analizie wnioskodawcy omówiono także dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu u dzieci i młodzieży na podstawie wyników etapu II i III oraz *fazy extension* badania *Paller 2008*.

Etap II: wyniki tego etapu nie zostały uwzględnione w głównej analizie ze względu na brak grupy kontrolnej placebo (wszyscy pacjenci przyjmowali etanercept – faza *open-label*). Etap trwał 24 tygodnie, włączono do niego 208 pacjentów, w tym 105 pacjentów, którzy w I etapie przyjmowali ETA.

**Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 50, PASI 75, PASI 90 – wyniki dla okresów obserwacji 24. oraz 36. tygodnia leczenia w badaniu Paller 2008: ETA.**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n	%
PASI 50	12 tyg.	ETA-ETA	105	92*	88%
		PL-ETA	103	80*	78%
PASI 75		ETA-ETA	105	72	69%
		PL-ETA	103	64	62%
PASI 90		ETA-ETA	105	39*	37%
		PL-ETA	103	37*	36%
PASI 50	24 tyg.	ETA-ETA	105	91*	87%
		PL-ETA	103	89*	86%
PASI 75		ETA-ETA	105	71*	68%
		PL-ETA	103	67*	65%
PASI 90		ETA-ETA	105	43*	41%
		PL-ETA	103	39*	38%
sPGA	12tyg.	ETA-ETA	105	60	57%
		PL-ETA	103	58	56%
	24 tyg.	ETA-ETA	105	56	53%
		PL-ETA	103	58	56%

\*Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie były zbliżone w obu grupach: ETA-ETA oraz PL-ETA. Z danych wynika, że stosowanie etanerceptu przez okres kolejnych 24-tygodni jest skuteczną terapią łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży.

Również w przypadku oceny nasilenia objawów przy użyciu skali sPGA, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wyniki *clear* lub *almost clear* w obu grupach, jak również dla obu analizowanych przypadków były zbliżone i wynosiły od 53-57%.

W obu badanych parametrach odpowiedź na leczenie jest utrzymywana na stałym poziomie w grupie ETA-ETA, natomiast w grupie PL-ETA odsetki odpowiedzi na leczenie wzrosły i osiągnęły stan zbliżony do grupy ETA-ETA.

Ocena poprawy jakości w skali CDLQI w 36 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych wskazują, że długotrwałe stosowanie etanerceptu w populacji dzieci i młodzieży wpływa na poprawę jakości życia. Dla



w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

36-tyg. okresu obserwacji średnia poprawa w skali CDLQI dla grupy ETA-ETA wyniosła 63%, a dla grupy PL-ETA 59%.

Na podstawie danych z II-ego etapu leczenia można stwierdzić, że stosowanie ocenianej interwencji przez okres kolejnych 24-tygodni jest terapią wykazującą wysoką skuteczność w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy w populacji dzieci i młodzieży.

**Etap III:** okres obserwacji od 37. do 48 tyg. leczenia w ramach badania Paller 2008 (publikacja *Siegfried 2010*). Był to podwójnie zaślepiiony etap badania, w którym przeprowadzono powtórny randomizację do grup ETA i PL, wśród pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75. Etap III badania nie został włączony do analizy głównej, ponieważ we wcześniejszym etapie pacjenci otrzymywali leczenie etanerceptem. Oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których w 48. tygodniu badania utrzymali PASI 75 oraz poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (sPGA).

**Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 75 – wyniki dla okresów obserwacji etapu III leczenia w badaniu Paller 2008: ETA vs PL.**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n	%	
PASI 75	37. – 48. tygodnia	ETA	64	45	70	
		PL	65	35	54	
sPGA	37. – 48. tygodnia	ETA**	65	38	58	
		PL	Etap zaślepiiony	40	27	68
			Etap niezaślepiiony	28	8	29

\*\*Pacjenci otrzymujący ETA w schemacie *double-blind* oraz *open-label*, którzy uzyskali PASI 75.

Z powyższej tabeli wynika, że większy odsetek pacjentów powtórnie poddanych randomizacji w III etapie badania do grupy ETA utrzymała PASI 75 (70%) w porównaniu do grupy otrzymującej PL. Z wyników pomiaru w skali sPGA wynika również, że 58% pacjentów z grupy ETA uzyskało lub utrzymało odpowiedź pGA 0/1.

**Faza extension badania Paller:** w fazie *extension* badanie *Paller 2008* analizowano odsetek pacjentów z PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA oraz CDLQI.

Wyniki oceny przedstawiono tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki skuteczności klinicznej dla etanerceptu wg PASI, sPGA oraz CDLQI – faza Paller 2008 - extension.**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	%
PASI 50	96 tyg.	ETA	89%
PASI 75			61%
PASI 90			30%
sPGA			47%
CDLQI			54,9%

Wartości ocenianych parametrów w 96 tygodniu obserwacji wskazują iż, wyniki dotyczące poprawy stanu skóry oraz jakości życia zbliżone do wyników osiągniętych po I etapie badania.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Główna analiza bezpieczeństwa przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczącej populacji dorosłych**

##### **Porównanie ETA vs PL**

Analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach *Gottlieb 2003*, *Leonardi 2003*, *Papp 2005*, *Tyring 2006* oraz *Bagel 2012*. Analizę przeprowadzono niezależnie od różnic w okresach obserwacji pomiędzy poszczególnymi badaniami (okres obserwacji 12-24 tyg.).

**Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ETA vs PL (pogrubiono różnice istotnie statystyczne)**

Punkt końcowy	Wynik metaanalizy Iloraz szans OR (95% CI)		
	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL
Rezygnacja z leczenia	<b>0,13 (0,02; 0,72)</b>	<b>0,49 (0,29; 0,81)</b>	<b>0,24 (0,07; 0,80)*</b>
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs	0,60 (0,19; 1,86)	1,39 (0,54; 3,58)	0,46 (0,06; 3,62)*
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skut.	<b>0,09 (0,03; 0,22)</b>	0,24 (0,005; 2,51)*	0,22 (0,02; 1,65)*

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Punkt końcowy	Wynik metaanalizy Iloraz szans OR (95% CI)		
	ETA 2x25 vs PL	ETA 2x50 vs PL	ETA 50 vs PL
Działania niepożądane ogółem	1,19 (0,85; 1,65)*	1,22 (0,86; 1,74)	nd
Poważne działania niepożądane	0,96 (0,07; 13,74)*	1,04 (0,37; 2,95)	nd
Ciężkie działania niepożądane	nd	0,66 (0,15; 2,99)	nd
Infekcja górnych dróg oddechowych	1,12 (0,75; 1,66)	0,92 (0,65; 1,30)	0,85 (0,24; 3,44)*
Ból głowy	<b>1,61 (1,02; 2,56)</b>	1,29 (0,87; 1,91)	7,05 (0,99; 306,07)*
Siniec w miejscu wstrzyknięcia	1,02 (0,61; 1,69)	1,04 (0,67; 1,63)	nd
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	<b>2,86 (1,72; 4,74)</b>	<b>2,62 (0,93; 7,39)</b>	<b>9,00 (1,30; 385,65)*</b>
Zapalenie zatok obocznych nosa	2,77 (0,71; 10,75)	2,62 (0,93; 7,39)	0,23 (0,004; 4,61)*
Ból	0,96 (0,17; 5,46)*	nd	1,45 (0,11; 77,88)*
Nadciśnienie tętnicze	2,00 (0,27; 22,86)*	nd	0,30 (0,02; 2,79)*
Urazy przypadkowe	0,80 (0,41; 1,53)	1,06 (0,55; 2,02)	4,48 (0,39; 51,20)*
Zmęczenie/osłabienie	1,24 (0,31; 5,24)*	1,761 (0,732; 4,235)	5,59 (0,44; ∞)*
Ból mięśniowy	1,56 (0,36; 7,64)*	0,76 (0,11; 4,54)*	nd
Nudności	2,08 (0,29; 23,20)*	0,82 (0,22; 3,10)*	nd
Wysypka	1,03 (0,19; 5,61)*	1,27 (0,27; 6,54)*	nd
Objawy grypowe	3,05 (0,74; 17,73)*	2,72 (0,64; 16,15)*	<b>11,29 (1,13; ∞)*</b>
Ból stawów	nd	1,17 (0,53; 2,55)*	0,47 (0,03; 6,69)*
Zapalenie nosogardła	nd	1,41 (0,86; 2,33)	2,47 (0,26; 119,50)*
Infekcje	nd	<b>1,35 (1,02; 1,77)</b>	nd
Poważne infekcje	nd	0,64 (0,03; 13,69)	nd
Nowotwory	nd	2,61 (0,30; 22,81)	nd
Rak kolczystokomórkowy skóry	nd	0,51 (0,03; 7,89)	nd
Rak podstawnokomórkowy skóry	nd	4,60 (0,25; 86,08)*	nd
Nowotwory inne niż BSC lub SCC	nd	0,49 (0,03; 9,21)*	nd
Obrzęki obwodowe	nd	0,18 (0,003; 1,70)*	nd
Ból pleców	nd	nd	0,23 (0,003; 4,61)*
Biegunka	nd	nd	2,47 (0,26; 119,50) *
Niestrawność	nd	nd	4,48 (0,39; 51,20)*
Świąd	nd	0,14 (0,01; 2,26)*	1,79 (0,52; 7,92)*
Zapalenie oskrzeli	nd	1,05 (0,07; 14,97)*	0,23 (0,003; 4,61)*
Opryszczka wargowa	nd	nd	0,23 (0,003; 4,61)*
Krwiak w miejscu iniekcji	nd	2,14 (0,11; 128,3)*	nd
Infekcje ucha	nd	nd	0,14 (0,01; 2,26)*
Kontaktowe zapalenie skóry	nd	0,14 (0,01; 2,26)*	nd
Łuszczycza	nd	0,14 (0,01; 2,26)*	nd

\*Wynik na podstawie pojedynczego badania.

Wyniki metanalizy wykazały, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych była największa dla grupy przyjmującej etanercept w przypadku objawów grypowych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólów głowy urazów przypadkowych oraz zmęczenia/osłabienia.

Największe wartości ilorazów szans na niekorzyść etanerceptu występowały w grupie przyjmującej dawkę ETA 50.

W przypadku rezygnacji z leczenia ogółem oraz z powodu występowania zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności wykazano przewagę etanerceptu w porównaniu do placebo.

**Rezygnacja z leczenia:** wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w przypadku rezygnacji z badania ogółem dla wszystkich analizowanych dawek etanerceptu. Do metaanalizy dotyczących poszczególnych dawek etanerceptu włączono następujące badania: ETA 2x25 mg/tydz - *Gottlieb 2003, Papp 2005*, ETA 2x50 mg/tydz. - *Papp 2005, Tying 2006, Strober 2011, Gottlieb 2011* oraz ETA 50 mg/tydz. – analiza pojedynczego badania *van de Kerkhof 2008*. Dla wyników istotnych statystycznie obliczono także parametry NNT lub NNH.

**Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności** – w wyniku przeprowadzonej metaanalizy (3 badania - *Gottlieb 2003, Papp 2005, van de Kerkhof. 2008*) 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 etanerceptem przyjmowanym 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.

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 pomiędzy grupami przyjmującymi etanercept oraz placebo.

### **Porównanie ETA vs UST**

W badaniu *ACCEPT* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona od 12-tyg okresu obserwacji w oparciu o populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Analiza obejmowała zdarzenia niepożądane, działania niepożądane prowadzące do rezygnacji, poważne działania niepożądane, a także rezygnację z leczenia.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ETA vs UST (pogrubiono różnice istotnie statystyczne)

Punkt końcowy	Iloraz szans OR (95% CI)	
	ETA 2x50 vs UST 45	ETA 2x50 vs UST 90
Rezygnacja z leczenia ogółem	0,82 (0,30; 2,40)	2,24 (0,71; 8,30)
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs	1,51 (0,24; 16,02)	5,06 (0,56; 239,93)
Poważne działania niepożądane ogółem	0,60 (0,11; 3,25)	1,00 (0,180; 5,41)
Poważne działania niepożądane – żołądkowo-jelitowe	0,59 (0,03; 10,32)	0,51 (0,05; 4,94)
Poważne działania niepożądane – infekcje/zakażenia	4,96 (0,09; 283,97)	0,30 (0,05; 1,74)
Poważne działania niepożądane – kardiologiczne/naczyniowe	0,07 (0,001; 4,00)	0,14 (0,002; 6,82)
Poważne działania niepożądane – nerkowe/moczowe	4,96 (0,09; 283,97)	1,00 (0,06; 16,02)
Poważne działania niepożądane – mięśniowo - szkieletowe	4,96 (0,09; 283,97)	7,39 (0,15; 372,38)
Poważne działania niepożądane – inne	0,07 (0,004; 1,22)	-
Działania niepożądane ogółem	1,20 (0,82; 1,76)	1,04 (0,74; 1,46)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	<b>7,32 (3,56; 16,92)</b>	<b>8,47 (4,56; 16,87)</b>
Grypa	3,04 (0,34; 144,51)	1,25 (0,27; 6,37)
Ból pleców	<b>0,29 (0,10; 0,78)</b>	0,46 (0,16; 1,21)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące poważnych działań niepożądanych w przypadku porównania etanerceptu z ustekinumabem wykazały różnice w ilorazach szans wystąpienia następujących punktów końcowych na niekorzyść etanerceptu: rezygnacja z leczenia ogółem (ETA vs UST 90), rezygnacja z leczenia z powodu AEs, infekcji/zakażeń (ETA vs UST 45), działań niepożądanych nerkowo/moczowych (ETA vs UST 45) oraz mięśniowo-szkieletowych.

Analiza działań niepożądanych wskazuje, że na niekorzyść etanerceptu przemawiają ilorazy szans wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, infekcji wymagających leczenia, kaszlu (dla ETA vs UST 45), grypy oraz bólu gardła.

Na korzyść etanerceptu wskazują wyniki obliczonych przez wnioskodawcę ilorazów szans wystąpienia następujących działań niepożądanych: zapalenia nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu głowy, bólu pleców, infekcji, nowotworów, zmęczenia, bólu stawów, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, nudno3.3.4.ści, zapalenia zatok, niezytu żołądka.

Dla analizowanego okresu obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przypadku większości analizowanych punktów końcowych.

Jedynie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu pleców wykazano różnice istotnie statystycznie. W przypadku bólu pleców na korzyść etanerceptu (0,29 (0,10, 0,78), natomiast w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia znacznie na korzyść ustekinumabu (7,32 (3,56, 16,92); 8,47 (4,56, 16,87)).

Na podstawie powyższych danych nie można wnioskować o przewadze jednej z porównywanych interwencji.

### **Porównanie ETA vs INF**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy pośredniej porównującej bezpieczeństwo etanerceptu w dawkach 2x25 mg/tydz., 2x50 mg/tydz., 1x50 mg/tydz. z infliksymabem w dawce 5 mg/tydz. Analizę przeprowadzono łącznie dla różnych okresów obserwacji (łącznie dla 12, 14 oraz 24 tyg. okresu obserwacji). Wybrane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ETA vs INF

Punkt końcowy	Iloraz szans OR (95% CI)*		
	ETA 2x25 vs INF	ETA 2x50 vs INF	ETA 50 vs INF
Rezygnacja z leczenia ogółem	0,23 (0,04; 1,48)	0,88 (0,44; 1,76)	0,43 (0,12; 1,58)
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	0,35 (0,09; 1,40)	0,80 (0,23; 2,77)	0,27 (0,03; 2,40)
Działania niepożądane ogółem	0,54 (0,25; 1,15)	0,55 (0,26; 1,18)	-
Poważne działania niepożądane	0,68 (0,04; 10,75)	0,73 (0,19; 2,76)	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1,79 (0,86; 3,71)	2,29 (0,94; 5,58)	5,63 (0,31; 101,63)
Ból pleców	-	-	0,05 (0,00; 11,93)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki metaanalizy w postaci ilorazu szans wystąpienia działań niepożądanych na korzyść etanerceptu wystąpiły w przypadku: rezygnacji z leczenia ogółem z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności, a także działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, bólów głowy (ETA 2x25, ETA 2x50), zapalenia zatok obocznych nosa (ETA 50), nadciśnienia tętniczego (ETA 50), rak kolczystokomórkowy (ETA 2x50).

Na korzyść infliksimabu wskazują ilorazy szans wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: bólów głowy (ETA 50), zapalenia zatok obocznych nosa (ETA 2x25, ETA 2x50), nadciśnienia tętniczego (ETA 2x25, ETA 2x50), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka (ETA 50)

Analiza oparta na porównaniu parametrów częstości występowania poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Na podstawie wyników nie można wnioskować o przewadze jednej z porównywanych interwencji.

### **Porównanie ETA vs ADA**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy pośredniej porównującej bezpieczeństwo etanerceptu w dawkach 2x25 mg/tydz., 2x50 mg/tydz., 1x50 mg/tydz. z adalimumabem w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co 2 tyg. Analizę przeprowadzono łącznie dla różnych okresów obserwacji (łącznie dla 16 oraz 24 tyg. okresu obserwacji). W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ETA vs ADA

Punkt końcowy	Iloraz szans OR (95% CI)*		
	ETA 2x25 vs ADA	ETA 2x50 vs ADA	ETA 50 vs ADA
Rezygnacja z leczenia ogółem	0,33 (0,05; 2,04)	1,23 (0,64; 2,36)	0,60 (0,17; 2,17)
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	0,56 (0,13; 2,38)	1,29 (0,35; 4,74)	0,43 (0,05; 3,99)
Rezygnacja z leczenie z powodu braku skuteczności	1,80 (0,30; 10,65)	4,80 (0,21; 109,85)	4,40 (0,31; 62,43)
Działania niepożądane ogółem	0,95 (0,64; 1,43)	0,98 (0,64; 1,49)	-
Poważne działania niepożądane	0,85 (0,05; 13,31)	0,92 (0,25; 3,36)	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1,34 (0,55; 3,23)	1,72 (0,62; 4,76)	4,21 (0,22; 79,30)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,25; 1,12)	0,43 (0,22; 0,85)	0,40 (0,09; 1,74)
Ból głowy	1,19 (0,59; 2,40)	0,96 (0,50; 1,85)	5,22 (0,28; 96,32)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Analiza obejmowała ocenę częstości występowania działań niepożądanych ogółem, rezygnacji z leczenia oraz poszczególnych działań niepożądanych.

Na korzyść etanerceptu przemawiają następujące wyniki ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych: rezygnacja z leczenia ogółem (ETA 2x25, ETA 50) oraz z powodu działań niepożądanych (ETA 2x25, ETA 50), działania niepożądane ogółem, poważne działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane, infekcje górnych dróg oddechowych, ból stawów oraz świąd ((ETA 2x50).

Natomiast na korzyść adalimumabu przemawiają następujące wyniki OR dla: rezygnacji z leczenia ogółem (ETA 2x50) oraz z powodu działań niepożądanych (ETA 2x50), rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności, ból głowy (ETA 2x25, ETA 50), nudności, zapalenie nosogardła, świąd (ETA 50) oraz nowotwory.

Wyłącznie w przypadku wyników oceny szansy wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść etanerceptu – iloraz szans równy 0,43 (95% CI: 0,22; 0,85). Dla pozostałych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Na podstawie wyników nie można wnioskować o przewadze jednej z porównywanych interwencji.

#### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczącej populacji dorosłych**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej populacji dorosłych przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa ocenianej interwencji - etanerceptu. Autorzy analizy zidentyfikowali dane dotyczące działań niepożądanych na podstawie ChPL dla leku Enbrel, raportów o działaniach niepożądanych: [REDAKTOWANE] jak i materiały *European Medicines Agency, Food and Drug Administration* oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (data wyszukiwania 06.08.2012 r.).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enbrel: do bardzo częstych działań niepożądanych opisanych w ChPL należą infekcje (infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia). Wśród częstych działań niepożądanych można natomiast wymienić świąd, gorączkę oraz reakcje alergiczne i powstawanie autooprzeciwciał.

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 oraz łuszczycyca.

W badaniach klinicznych trwających do 2,5 roku wśród 2711 pacjentów w łuszczycą leczonych etanerceptem stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

Wyniki wyszukiwania w bazach *Double Check MD* oraz *RX List – The Internet Drug Index*: na podstawie odnalezionych danych stwierdzono, że wśród powszechnie występujących działań niepożądanych (>8% przypadków) występują infekcje dróg oddechowych, zakażenia dróg oddechowych, świąd, podrażnienia w miejscu iniekcji, ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, ból głowy, zapalenie nosa, biegunka, wytwarzanie autooprzeciwciał, nieprawidłowe wyniki badań krwi, zawroty głowy.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* odnaleziono dokument *FDA Advisory Committee Briefing Document Drug Safety and Risk Management Committee* z 2010 roku oraz jego aktualizację z września 2011 roku zawierającą informację, w której stwierdza się, że stosowanie blokerów TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia infekcji bakteriami *Legionella* i *Listeria*.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono także fazy *extension*, stanowiące kontynuację randomizowanych badań włączonych do analizy głównej: *Leonardi 2003*, *Papp 2005* oraz *Tyring 2006* oraz badanie *van de Kerkhof 2008* włączone do analizy głównej.

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Ponadto odnaleziono 3 badania RCT: *CRYSTEL, Moore 2007, PRESTA oraz inne niż randomizowane próby kliniczne: Cassano 2006, NCT00332332, Gniadecki 2011, Brunasco 2011, van Lumig 2001, Driessen 2009, OBSERVE-5, Sanchez-Regana 2010, Kokelj 2006, Adamski 2011.*

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym 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* nie wyszczególniono poszczególnych działań niepożądanych, jednakże najczęściej występowały zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu iniekcji, zapalenie gardła oraz ból głowy.

Przedstawiony powyżej profil wystąpienia działań niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji w analizowanych badaniach jest zgodny z zarejestrowanym w innych.

W analizie wnioskodawcy opisano także wyniki 7 przeglądów systematycznych i opracowań wtórnych: *Borras – Blasco 2009, Dommasch 2012, Ko 2009, Langley 2010, Lecluse 2011, Sanchez Carazo 2006, Ryan 2011.* Wynika z nich, iż 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.

W odnalezionych opisach przypadków (*Fryrear 2004, Alcaide 2008, Ganguly 2009, Desimone 2010, Musumeci 2010, Garcia-Rabasco 2010, Herrera 2010*) zidentyfikowano ryzyka związane ze stosowaniem etanerceptu u pacjentów z łuszczycą i wirusowym zapaleniem wątroby (HCV) oraz możliwością występowania nowotworów, jednakże konieczne są dalsze obserwacje i badania nad bezpieczeństwem leku. Na podstawie danych z opisów przypadków nie można jednoznacznie wnioskować o bezpieczeństwie etanerceptu.

### **Główna analiza bezpieczeństwa przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy dla populacji dzieci i młodzieży**

Do głównej analizy bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w populacji dzieci i młodzieży od 6 r.ż. włączono badanie Paller 2008.

#### **Etap I**

Uwzględniono dane dotyczące rezygnacji z leczenia ogółem oraz z powodu działań niepożądanych dla pierwszych 12 tygodni leczenia – Etap I.

Z danych opisanych w badaniu wynika, iż częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie przyjmującej etanercept wynosi odpowiednio po 0,94%, natomiast w grupie placebo odpowiednio 0,94% oraz 0.

Dla pierwszych 12 tygodni leczenia nie przedstawiono danych dotyczących działań niepożądanych z wyszczególnieniem konkretnych danych ilościowych. Podano jedynie, iż reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne lub umiarkowane i przemijające. W 12 tygodniowym okresie nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

#### **Dodatkowe dane z kolejnych etapów badania Paller 2008**

##### **Etap II**

W trakcie II etapu badania Paller 2008 wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept – faza *open-label* trwająca 24 tygodnie. W tym czasie odnotowano łącznie 11 rezygnacji z badania, w tym 5 z powodu działań niepożądanych (2 z grupy wcześniej przyjmującej ETA – działania niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem oraz 3 z grupy wcześniej przyjmującej PL). W czasie tego etapu u jednego pacjenta (wiek 14 lat) odnotowano poważne działanie niepożądane inne niż infekcja.

##### **Etap III**

W trakcie omawianego okresu etapu III (od 37. do 48. tyg. badania Paller 2008) odnotowano porównywalną ilość wystąpienia działań niepożądanych w obu badanych grupach ETA vs PL (odpowiednio 52,9% vs 46,4%). Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji. Najczęściej występowały zapalenia nosogardła oraz bóle głowy.

##### **Faza *extension* badania Paller**

Wśród 50 osób, które zrezygnowały z leczenia w fazie *extension*, 3 osoby zrezygnowały z leczenia ze względu na działania niepożądane lub infekcje (choroba Crohna, zapalenie zatok). U 3 pacjentów leczonych ETA odnotowano wystąpienie 5 poważnych działań niepożądanych – żadne z nich nie było związane z leczeniem (niepokój, pooperacyjna niedrożność jelit, odwodnienie oraz ból brzucha). U 80,1% pacjentów z grupy ETA odnotowano wystąpienie więcej niż jednego działania niepożądanego. Najczęściej

występującymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnego układu oddechowego, zapalenie nosogardła, paciorkowe zapalenie gardła, ból głowy oraz zapalenie zatok.

**Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczącej populacji dzieci i młodzieży od 6 r.ż.**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej populacji dzieci przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa ocenianej interwencji - etanerceptu. Autorzy analizy zidentyfikowali dane dotyczące działań niepożądanych na podstawie ChPL dla leku Enbrel, raportów o działaniach niepożądanych: [REDAKTOWANE] jak i materiały *European Medicines Agency, Food and Drug Administration oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (data wyszukiwania 19.09.2012 r.).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enbrel: w ChPL zaznaczono, że w zakresie działań niepożądanych dla populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą: zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48 tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą). W związku z tym stwierdzono, że „zasadnym jest przedstawienie działań niepożądanych obserwowanych w populacji pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą)”.

Do bardzo częstych działań niepożądanych opisanych w ChPL należą infekcje (infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia). Wśród częstych działań niepożądanych można natomiast wymienić świąd, gorączkę oraz reakcje alergiczne.

Zgodnie z ChPL po wprowadzeniu do obrotu leku zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci i młodzieży (do 22 r.ż.) w wyniku stosowania antagonistów TNF, w tym lekiem etanerceptem. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Na podstawie tego nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA: w analizie wnioskodawcy opisano wyniki przeglądu informacji zawartych na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration* przeprowadzonego dnia 19 września 2012 r. Odnaleziono dokument z 11 marca 2011 r. (*FDA Drug Safety Communication Update*) zawierający informację, że stosowanie blokerów TNF w populacji pacjentów pediatrycznych związane jest z ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Na producentów tej grupy leków nakłada się obowiązek wzmocnionego nadzoru dot. bezpieczeństwa tych produktów.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA: w analizie wnioskodawcy opisano dokument EMA (EMA/449744/2012; EMEA/H/C/000262), zgodnie z którym dane dotyczące populacji pacjentów pediatrycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej pochodzą z 1 badania porównującego lek Enbrel z placebo. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wskazane przez EMA to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk) oraz zakażenia (przeziębienia, zakażenia płuc, zapalenie pęcherza i zakażenia skórne). CHMP uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Enbrel przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL: w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych komunikatów i informacji dotyczących leku Enbrel.

Do dodatkowej analizy włączono także odnaleziony przegląd systematyczny *McCroskery 2010* oceniający ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych oraz opisy przypadków: *Cheng 2010, Fraga 2011, Kress 2006, Mazzott 2011, Pappoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009* oraz *Sofa 2007*.

Z przeglądu *McCroskery 2010* wynika, że zastosowanie etanerceptu nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów. Wśród 725 pacjentów w latach 1998-2009 leczonych etanerceptem odnotowano wystąpienie 18 przypadków nowotworów u dzieci i młodzieży.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie opisu przypadków: w wynikach 7 ww. opisów przypadków nie odnotowano przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zaobserwowano jedynie dyskomfort oraz pieczenie w miejscu podania leku.

### 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 8 grudnia 2012 roku przeprowadzono przegląd stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu odnalezienia nowych komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Enbrel.

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów w porównaniu z tymi przedstawionymi w analizie wnioskodawcy.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono oddzielnie dla dwóch populacji: dzieci powyżej 6 r.ż. i dorosłych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej dotyczącej dorosłych. Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu *head-to-head*. W przypadku porównania etanerceptu z ADA oraz INF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencje. Przeprowadzono analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie ETA vs PL: 8 badań klinicznych - *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012*.
- Porównanie ETA vs UST: 1 próba kliniczna – *ACCEPT*.

Analiza pośrednia:

- Porównanie ADA vs PL: 3 badania - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010*.
- Porównanie INF vs PL: 4 badania - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010*.

Analizę kliniczną dla populacji dzieci i młodzieży oparto na jednym pierwotnym badaniu klinicznym *Paller 2008*. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo. Włączone badania cechowały się wysoką jakością – w większości 4-5 pkt w skali Jadad.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dorosłych były:

W przypadku porównań pośrednich występowanie heterogeniczności pomiędzy badaniami oraz obecność ograniczeń może znacząco wpływać na ich wiarygodność, a ich wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Okresy obserwacji we włączonych badaniach wynosiły od 12-24 tygodni – zbyt krótkie okresy obserwacji mogą wpłynąć na jakość otrzymywanych wyników.

W przypadku niektórych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dzieci były:

Okres obserwacji we włączonym badaniu *Paller 2008*, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni badania – może to wpłynąć na jakość otrzymanych wyników.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dorosłych

Przeprowadzona analiza kliniczna porównująca etanercept vs placebo wykazała wysoką skuteczność etanerceptu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej, zarówno w 12-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie obserwacji dla dawek ETA 2 x 25 mg/tydz., 50 mg/tydz., jak również w dawce 2 x 50 mg/tydz.

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.

Analiza wnioskodawcy nie wykazała skuteczności etanerceptu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych: adalimumabu, infliksymabu oraz ustekinumabu.

Wyniki przeprowadzonego porównania ETA z ustekinumabem wskazują, że etanercept w dawce 2x50 mg/tydz. jest terapią mniej skuteczną. W oparciu o wykonaną analizę pośrednią etanerceptu z infliksymabem można wnioskować o większej skuteczności infliksymabu. Natomiast na podstawie analizy pośredniej porównującej etanercept z adalimumabem nie można wnioskować na temat większej skuteczności jednej z porównywanych opcji terapeutycznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa (tj. ETA vs PL, ETA vs INF, ETA vs ADA, ETA vs UST) nie można wnioskować na temat przewagi jednej z porównywanych interwencji. 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 autoprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dzieci i młodzieży powyżej 6 r.ż. są oparte na badaniu Paller 2008 i wskazują na skuteczność etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo. Wykazał przewagę w poprawie stanu skóry PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (clear) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (almost clear). W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI.

Dla całkowitego okresu obserwacji (48 tyg.) w badaniu Paller 2008 nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, autorzy analizy ekonomicznej odnaleźli 29 opublikowanych analiz farmakoekonomicznych (z czego 15 w postaci abstraktów) oceniających opłacalność stosowania etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej). W większości opisanych analiz ocenianą populację stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy.

W wyniku wyszukiwania AOTM odnaleziono dodatkowo 4 analizy ekonomiczne, które nie zostały włączone do raportu wnioskodawcy.

Na podstawie wyników z publikacji pełnotekstowych analiz ekonomicznych można stwierdzić, iż leczenie etanerceptem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty zdrowotne. Najczęściej wskazywaną, analizowaną terapią biologiczną o najniższym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych, w porównaniu do placebo jest **infliksimab** (4 publikacje) następnie **adalimumab** (3 publikacje) oraz **ustekinumab** (2 publikacje). Leczenie **etanerceptem** w porównaniu do innych terapii biologicznych, w większości opublikowanych analiz ekonomicznych znajdowało się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych.

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne (pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej).

Badanie	Kraj	Technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Feldman 2003 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	USA	UVB; PUVA; metotreksat; acitretin; cyklosporyna; ETA25; ETA50, INF; ALE	CEA; perspektywa społeczna; horyzont czasowy: bd <b>Koszty:</b> leki, wizyty monitorujące, testy laboratoryjne, badania radiologiczne, wykonanie procedury, podanie infuzji	UVB można uznać za najbardziej kosztowo-efektywną opcję pierwszej linii leczenia. Jako drugą linię wyboru należy dokonać pomiędzy metotreksatem, PUVA, ALE, ETA i INF w zależności od profilu kosztowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Badanie	Kraj	Technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski																												
<b>Pearce 2006</b> <u>Źródła finansowania:</u> Galderma Laboratories	USA	UV, nUVB; PUVA; metotreksat; acitretin; cyklosporyna; ETA50, and INF; ALE, EFA	CEA; perspektywa: bd; horyzont czasowy: bd	Metotreksat jest najbardziej kosztowo-efektywną opcją leczenia ciężkiej łuszczycy																												
<b>Heinen-Kammerer 2007</b> <u>Źródła finansowania:</u> Wyeth Pharma.	Niemcy	ETA25, leczenie standardowe	CUA; perspektywa instytucji finansujących świadczenia zdrowotne; horyzont czasowy: 10 lat <b>Koszty:</b> koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty hospitalizacji, koszty leczenia standardowego	ICUR: 45 491 €/QALY - pacjenci z PASI>10, DLQI>10; 32 058 €/QALY - pacjenci z PASI>15, DLQI>15; 18 154 €/QALY - pacjenci z PASI>20, DLQI>20. Leczenie etanerceptem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty zdrowotne																												
<b>Gospodarevskaya 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> Evidence Review Group dla NICE	UK	leczenie standardowe, EFA, ETA25- przerywana terapia, ETA25 ciągła terapia, ETA50 ciągła terapia, ADA, UST, INF	CUA; perspektywa płatnika publicznego i pacjenta; horyzont czasowy: 10 lat <b>Źródło danych:</b> dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji 12 tyg.). <b>Koszty:</b> farmakoterapia, badania krwi, monitorowanie, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje w ramach leczenia standardowego	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ICER - lek biologiczny vs leczenie standardowe (£/QALY):</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFA</td> <td>40 250</td> </tr> <tr> <td>ETA 25 (przerywana terapia)</td> <td>30 111</td> </tr> <tr> <td>ETA 25 (ciągła terapia)</td> <td>34 281</td> </tr> <tr> <td>ETA 50 (ciągła terapia)</td> <td>35 964</td> </tr> <tr> <td>UST</td> <td>29 587</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>31 022</td> </tr> <tr> <td>INF</td> <td>39 153</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ICER - UST* vs leczenie biologiczne (£/QALY):</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF</td> <td>304 566</td> </tr> <tr> <td>Leczenie standardowe</td> <td>29 587</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> <tr> <td>ETN (25mg)</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> <tr> <td>ETN (50mg)</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Autorzy wnioskują, iż efektywność kliniczna i kosztowa UST vs inne leki biologiczne, jest niepewna, ze względu na liczne ograniczenia analizy.</p>	ICER - lek biologiczny vs leczenie standardowe (£/QALY):		EFA	40 250	ETA 25 (przerywana terapia)	30 111	ETA 25 (ciągła terapia)	34 281	ETA 50 (ciągła terapia)	35 964	UST	29 587	ADA	31 022	INF	39 153	ICER - UST* vs leczenie biologiczne (£/QALY):		INF	304 566	Leczenie standardowe	29 587	ADA	opcja dominująca	ETN (25mg)	opcja dominująca	ETN (50mg)	opcja dominująca
ICER - lek biologiczny vs leczenie standardowe (£/QALY):																																
EFA	40 250																															
ETA 25 (przerywana terapia)	30 111																															
ETA 25 (ciągła terapia)	34 281																															
ETA 50 (ciągła terapia)	35 964																															
UST	29 587																															
ADA	31 022																															
INF	39 153																															
ICER - UST* vs leczenie biologiczne (£/QALY):																																
INF	304 566																															
Leczenie standardowe	29 587																															
ADA	opcja dominująca																															
ETN (25mg)	opcja dominująca																															
ETN (50mg)	opcja dominująca																															
<b>Lloyd 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> bd	UK	ETA50, leczenie standardowe	CUA; perspektywa systemu ochrony zdrowia; horyzont czasowy: 10 lat <b>Koszty:</b> farmakoterapia, wizyty monitorujące, AE, hospitalizacje	ICUR: 6 217£./QALY Leczenie etanerceptem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty zdrowotne																												

Tabela 32. Dodatkowe analizy ekonomiczne odnalezione w ramach wyszukiwania Agencji (pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej).

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Martin 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> Centocor Ortho Biotech Services	USA	UST vs ETA	<b>Typ analizy:</b> Analiza efektywności kosztów (CEA). <b>Perspektywa:</b> Płatnika publicznego. <b>Horyzont:</b> 16 tygodni <b>Źródło danych:</b> dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji	Koszt [\$] /pacjenta uzyskującego PASI 75: UST = 17 842 ETA = 20 077

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

			medycznych ustalone: na podstawie badania ACCEPT (16 tyg. okres obserwacji). <b>Koszty:</b> bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków																	
<b>López 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> bd	bd	ETA, INF, ADA, UST vs placebo	<b>Typ analizy:</b> Analiza efektywności kosztów (CEA). <b>Perspektywa:</b> Płatnika publicznego. <b>Horyzont:</b> horyzont badań RCT (10-24 tyg.) <b>Źródło danych</b> dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji od 10-24 tyg.). <b>Koszty:</b> bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>ICER vs placebo (€/Δ PASI75*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF (10 tyg.)</td> <td>7 605</td> </tr> <tr> <td>ADA (16 tyg.)</td> <td>8 355</td> </tr> <tr> <td>UST (12 tyg.)</td> <td>9 935</td> </tr> <tr> <td>ETA (12 tyg.)</td> <td>13 135</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Δ PASI 75 – różnica śr. odsetków pacjentów uzyskujących wynik PASI 75</p>	Lek	ICER vs placebo (€/Δ PASI75*)	INF (10 tyg.)	7 605	ADA (16 tyg.)	8 355	UST (12 tyg.)	9 935	ETA (12 tyg.)	13 135						
Lek	ICER vs placebo (€/Δ PASI75*)																			
INF (10 tyg.)	7 605																			
ADA (16 tyg.)	8 355																			
UST (12 tyg.)	9 935																			
ETA (12 tyg.)	13 135																			
<b>Schmitt-Rau 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> bd	Niemcy	ADA, ETA, INF, UST vs placebo	<b>Typ analizy:</b> Analiza efektywności kosztów (CEA). <b>Perspektywa:</b> Płatnika niepublicznego <b>Horyzont:</b> 12 tygodni <b>Źródło danych</b> dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji od 10-24 tyg.). <b>Koszty:</b> koszty leków, wizyt, diagnostyki i monitorowania	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>ICER vs placebo (€/PASI75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF (3 mg/kg)</td> <td>10 568,19</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>11 283,51</td> </tr> <tr> <td>UST (90mg)</td> <td>12 089,28</td> </tr> <tr> <td>INF (5 mg/kg)</td> <td>12 501,29</td> </tr> <tr> <td>UST (45 mg)</td> <td>13 099,30</td> </tr> <tr> <td>ETA (25mg)</td> <td>16 895,57</td> </tr> <tr> <td>ETA (50mg)</td> <td>22 724,93</td> </tr> </tbody> </table> <p>INF jest opcją terapeutyczną najbardziej efektywną kosztowo. Opcjami terapeutycznymi plasującymi się za INF 3 mg są kolejno ADA, INF 5mg, UST. Za najmniej efektywną kosztowo opcją terapeutyczną uznano ETA w dawce 50 mg 2xtyg.</p>	Lek	ICER vs placebo (€/PASI75)	INF (3 mg/kg)	10 568,19	ADA	11 283,51	UST (90mg)	12 089,28	INF (5 mg/kg)	12 501,29	UST (45 mg)	13 099,30	ETA (25mg)	16 895,57	ETA (50mg)	22 724,93
Lek	ICER vs placebo (€/PASI75)																			
INF (3 mg/kg)	10 568,19																			
ADA	11 283,51																			
UST (90mg)	12 089,28																			
INF (5 mg/kg)	12 501,29																			
UST (45 mg)	13 099,30																			
ETA (25mg)	16 895,57																			
ETA (50mg)	22 724,93																			
<b>Poulin 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories	Kanada	ADA, ALF, EFA; ETA, INF, UST vs placebo	<b>Typ analizy:</b> Analiza efektywności kosztów (CEA). <b>Perspektywa:</b> bd <b>Horyzont:</b> 12 tyg. I 1 rok <b>Źródło danych</b> dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji 12 tyg.). <b>Koszty:</b> bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków	<p><b>ICER (Koszt na pacjenta uzyskującego PASI 75 [Can\$]) vs placebo:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>12 tyg.</th> <th>1 rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADA</td> <td>8 330</td> <td>29 155</td> </tr> <tr> <td>UST</td> <td>12 537</td> <td>37 612</td> </tr> <tr> <td>INF</td> <td>15 107</td> <td>40 285</td> </tr> <tr> <td>ETA</td> <td>17 842</td> <td>47 579</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	12 tyg.	1 rok	ADA	8 330	29 155	UST	12 537	37 612	INF	15 107	40 285	ETA	17 842	47 579	
Lek	12 tyg.	1 rok																		
ADA	8 330	29 155																		
UST	12 537	37 612																		
INF	15 107	40 285																		
ETA	17 842	47 579																		

PASI 75 – odsetek pacjentów uzyskujących 75% poprawę na skali PASI (służącej ocenie nasilenia objawów choroby, wg której rozpatruje się skuteczność terapii);

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy przekazanej przez wnioskodawcę jest „przeprowadzenie analizy koszty-żyteczność leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu z zastosowaniem etanerceptu (preparatu Enbrel) w porównaniu z leczeniem standardowym. Dodatkowo przeprowadzono porównanie etanerceptu z pozostałymi lekami biologicznymi (infliksymab, adalimumab, ustekinumab), które obok etanerceptu znajdują się w rekomendacji 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”.

### Uwaga analityka AOTM

Zgodnie z definicją zawartą w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), technologia opcjonalna to procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Mając na uwadze zapisy wnioskowanego projektu programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD 10: L 40.0)”, właściwym komparatorem dla etanerceptu są inne leki biologiczne.

#### Technika analityczna

- analiza koszty-konsekwencje;
- analiza koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost- Utility Analysis*).

#### Porównywane interwencje

- etanercept (Enbrel) [REDACTED]
- etanercept (Enbrel) [REDACTED]

ETA 2x25 - etanercept stosowany w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu (2x25)

ETA 2x50 - etanercept stosowany w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, następnie 25 mg dwa razy w tygodniu.

Leczenie standardowe obejmowało stosowanie preparatów keratolitycznych, pochodnych witaminy D, preparatów steroidowych oraz preparatów zawierających cygnolinę.

#### Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- perspektywa wspólna (tj. NFZ i pacjenta).

#### Horyzont czasowy

[REDACTED]

#### Dyskontowanie

Dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

#### Koszty

Medyczne koszty bezpośrednie:

[REDACTED]

#### Model

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

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



**Założenia modelu**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

|| [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Walidacja modelu

[REDACTED]

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	[REDACTED]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	[REDACTED]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	[REDACTED]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	[REDACTED]

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

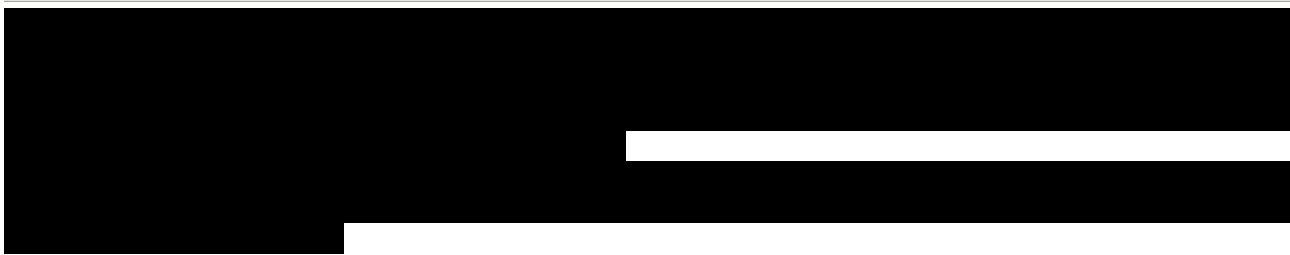
#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Pomimo przekazanego wnioskodawcy wezwania do uzupełnień w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02 kwietnia 2012 r. (Dz.U. 2012 poz. 388), analiza ekonomiczna:

[REDACTED] (§5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia) - nie odniesiono się [REDACTED]

2) nie przedstawiono właściwych uzasadnień zakresów zmienności dla parametrów kosztowych przyjętych w analizie wrażliwości, a jedynie wskazano ich cel (§5 ust. 9 pkt 2 rozporządzenia);

[REDACTED]



#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



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



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Lp.	Nazwa	Wzrost			Ciężar ciała			Ciężar ciała		
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy przekazanej przez wnioskodawcę jest „przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu z zastosowaniem etanerceptu (preparatu Enbrel) w porównaniu z leczeniem standardowym. Dodatkowo przeprowadzono porównanie etanerceptu z pozostałymi lekami biologicznymi (infliksymab, adalimumab, ustekinumab), które obok etanerceptu znajdują się w rekomendacji 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”

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE], która ujęta jest w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a także z perspektywy wspólnej (tj. NFZ i pacjenta), [REDAKTOWANE] letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż:

[REDAKTOWANE]

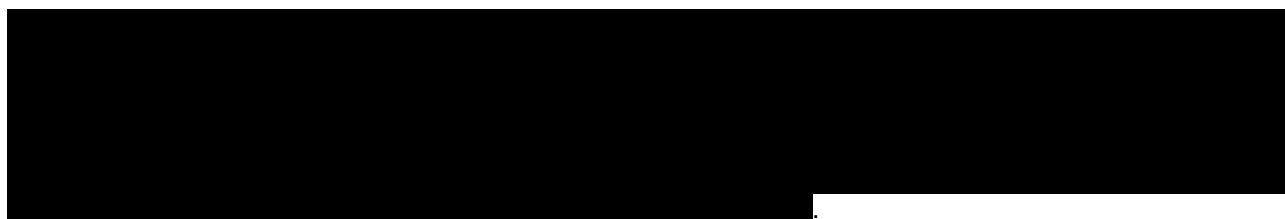
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]





## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

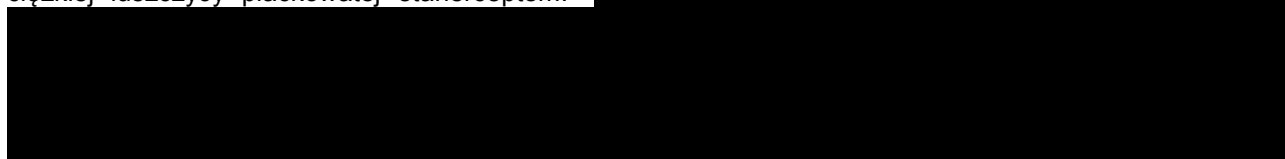
### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (preparat Enbrel) w ramach programu lekowego o takim samym tytule „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem.”



#### Szczegółowe oszacowania liczebności populacji pacjentów dorosłych

W tabeli poniżej przedstawiono epidemiologiczne oszacowanie wielkości potrzeby klinicznej w analizowanym programie wśród dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych przedstawione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 44. Epidemiologiczne oszacowanie wielkości populacji – na podstawie analizy wnioskodawcy str 14.BIA

Parametr	Populacja osób dorosłych (≥18 rż.)			Populacja dzieci i młodzieży (6-17 rż.)		
	Odsetek	Liczba	Źródło	Odsetek	Liczba	Źródło
Populacja ogólna w Polsce		31 091 311	GUS 2009	nd	6 977 790	GUS 2009

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Parametr	Populacja osób dorosłych (≥18 rż.)			Populacja dzieci i młodzieży (6-17 rż.)		
	Odsetek	Liczba	Źródło	Odsetek	Liczba	Źródło
Liczba chorych na łuszczycę w Polsce	2% populacji dorosłych	621 826	Łuczowska 2005	0,71% populacji < 18 roku życia	49 542	Parisi 2012
Liczba nowych zachorowań na łuszczycę w Polsce (rocznie)	100,5/100 tys. dorosłych	31 247	Icen 2009	40,8/100 tys. osób < 18 roku życia	2 847	Parisi 2013
Liczba osób z ciężką łuszczycą (PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10), kwalifikujących się do leczenia biologicznego (populacja zastana)	1,1% osób z łuszczycą	6 840	NICE TA180	1,1% osób z łuszczycą	545	NICE TA180
Liczba nowo zdiagnozowanych osób z ciężką łuszczycą (PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10), kwalifikujących się do leczenia biologicznego (rocznie)	1,1% nowo zdiagnozowanych osób z łuszczycą	344	NICE TA180	1,1% nowo zdiagnozowanych osób z łuszczycą	31	NICE TA180

### Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych (NFZ).

### Horyzont czasowy

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ) refundacji leczenia etanerceptem łuszczycy zwykłej w ramach programu lekowego w horyzoncie trzech pierwszych lat po wprowadzeniu programu. Wnioskodawca zaznaczył, iż przyjęty horyzont czasowy jest spójny z horyzontem analizy BIA przeprowadzonej przez AOTM w ramach raportu AOTM R/77/2011.

### Kluczowe założenia

Analizę oparto na dwóch scenariuszach:

- Istniejącym – zakładającym brak refundacji etanerceptu (leku Enbrel) w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych.
- Nowym (przyszłym) – zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji o finansowaniu leczenia ciężkiej łuszczycy etanerceptem w ramach programu lekowego

Symulację przepływu pacjentów w programie przeprowadzono w okresach 4-tygodniowych uwzględniając kontynuację leczenia zgodnie z założeniami programu.

Dodatkowo przedstawiono wyniki w podziale na obie subpopulacje pacjentów. W celu przetestowania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości

### Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich ponoszonych przez płatnika publicznego:

- koszty leczenia biologicznego,
- podania leku biologicznego,
- kwalifikacji do programu lekowego,
- diagnostyki i monitorowania w programie,
- koszty leczenia standardowego (oszacowane dla postaci łuszczycy zwykłej: ciężkiej i umiarkowanej)
- koszty związane z podaniem i monitorowaniem leczenia biologicznego poza programem.

Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich oraz pośrednich, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Nie przeprowadzono także dyskontowania.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do ograniczeń przeprowadzonej analizy.

### Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków AOTM

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczone pewnym błędem wynikającym z braku polskich danych dla kluczowych parametrów.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Ponadto w treści analizy wpływu na system ochrony zdrowia zidentyfikowano odwołania do nieaktualnej w niniejszym postępowaniu analizy ekonomicznej wnioskodawcy z 2011 roku tj. AE Enbrel 2011, co jest także istotne w kontekście przekazanych uzupełnień dla AE i BIA datowanych na grudzień 2012 roku.

Przykładowo: w analizie wpływu na system ochrony zdrowia w punkcie 1.2.11. Analiza kosztów dla punktu koszty leczenia standardowego – „poszczególne koszty oszacowano na podstawie opinii ekspertów oraz ankiet wysłanych do oddziałów dermatologicznych szpitali specjalistycznych na terenie Polski” (AE Enbrel 2011) (str.26)”. Co więcej w ocenianej analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przedstawiono częściowych wyników ankiety oraz danych osobowych ekspertów udzielających odpowiedzi co jest niezgodne z § 8. pkt 2 Rozporządzenia. Powyższe zidentyfikowane ograniczenie wpływa na jakość i wiarygodność przedstawionych danych do niniejszej analizy.

- Autorzy analizy stwierdzają: „Zgodnie z opinią eksperta medycznego w trakcie leczenia standardowego łuszczycy zwykłej (plackowatej) (..) (str. 32)”. W analizie nie odnaleziono danych osobowych eksperta udzielającego odpowiedzi - jest to niezgodne z § 8. pkt 2 Rozporządzenia.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANE]

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont trzyletni – od przewidywanego wprowadzenia programu lekowego z udziałem etanerceptu,
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W przekazanej korespondencji z dnia 06.12.2012 r Prezes NFZ przekazał dane dotyczące liczby pacjentów leczonych zastosowaniem leków biologicznych w ciężkiej łuszczycy w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2011-2012 określono na 16 oraz 133 pacjentów wg stanu na dzień 06.12.2012 roku. Dane przekazane przez NFZ nieznacznie odbiegają od danych źródłowych zaprezentowanych przez autorów analizy. Wśród danych otrzymanych z NFZ nie ma możliwości rozdziału terapii na poszczególne leki biologiczne.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w programie lekowym – poziom odpłatności „bezpłatnie”
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Nie stwierdzono, jednakże zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy szczegółowymi składowymi kosztami uwzględnionych w analizie kosztów leczenia standardowego pomiędzy analizą wpływu na system

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		ochrony zdrowia, a analizą ekonomiczną wnioskodawcy dostarczonych po uzupełnieniu wymagań minimalnych
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” lub „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez Wnioskodawcę.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej-na podstawie analizy wnioskodawcy**

Populacja		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek (liczba chorych na łuszczycę umiarkowaną/ciężką - PASI $\geq$ 10, DLQI $\geq$ 10 kwalifikujący się do leczenia biologicznego)		
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b> (PASI $>$ 18, DLQI $>$ 10, BSA $>$ 10, kwalifikujący się do uzgodnionego programu leczenia etanerceptem)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana (JGP)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		

(JGP)-finansowanie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów świadczenie 5.53.01.0001430 rozliczane z 5.52.01.0001490

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, do których zwrócili się analitycy AOTM z prośbą o przedstawienie liczby osób, które będą leczone z zastosowaniem etanerceptu w ocenianym wskazaniu.

**Tabela 47. Oszacowania Populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich**

Ekspert	Oszacowania Populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich
	<p><b>Populacja dorosłych:</b> Szacuje się, że liczba pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy będzie wynosić ogółem; 6104 chorych w roku 2013 i 6128 - w roku 2014. Ocenia się, że z tej liczby, do leczenia biologicznego, zgodnie z kryteriami włączenia do programu zostałyby zakwalifikowani: 781 chorych (12,8%) w pierwszym roku obowiązywania nowych programów lekowych, a 904 (14,75%) - w drugim roku.</p> <p><b>Populacja dzieci:</b> Szacunkowo można stwierdzić, że częstość występowania łuszczycy u dzieci wynosi średnio 0,71% dzieci; w rozbiu na grupy wiekowe: 0,31% dla dzieci w wieku 0-9 lat i 1,01% dla dzieci w wieku 9-18 lat. Nie wszystkie dzieci chorują na łuszczycę pospolitą, około 26-29% choruje na łuszczycę kropie kową (8), w populacji dzieci od 0-2 r.ż najczęstszą formą łuszczycy jest tzw. łuszczycyca pieluszkowa, w starszym wieku występuje również łuszczycyca krostkowa i erythrodermia łuszczycowa. Postacie te nie kwalifikują się do leczenia w ramach omawianego programu lekowego. Najcięższe postaci łuszczycy u dzieci są wskazaniem do leczenia systemowego, na które zareaguje i będzie tolerowała znakomita większość chorych. Oceniam, że <u>najbardziej oporne przypadki wymagające podania terapii biologicznej i spełniające kryteria włączenia do programu będą stanowiły ok. 100 dzieci w Polsce.</u></p>
	<p><b>Populacja dorosłych:</b> Łuszczycyca jest jedną z najczęstszych dermatoz. Jej rozpowszechnienie ocenia się na 1,5-3% ogółu populacji rasy kaukaskiej (Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issue. J Invest Dermatol, 1994:102:14-18). Około 30% chorych ma postać umiarkowaną lub ciężką schorzenia kwalifikującą się do ewentualnego leczenia biologicznego. W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych rozprzestrzenienia łuszczycy, można jednakże sądzić, że częstość jej występowania jest podobna jak w innych krajach europejskich. Zapadalność na łuszczycę szacuje się na od 1200 do 1500 chorych rocznie. <u>Szacuję i uważam, że w danym roku z pewnością liczba chorych objętych tym leczeniem (włączając wszystkie leki biologiczne przy ich dostępności w programach lekowych) nie przekroczy 1000-1200 chorych.</u></p> <p><b>Populacja dzieci:</b> Patrz opis populacji dorosłej. Mimo braku danych epidemiologicznych szacuję, że rocznie może być do 150 dzieci kwalifikujących się do leczenia etanerceptem.</p>

Analizując przesłane opinie ekspertów do których zwrócił się AOTM, wskazują one że dane z analizy i dane przesłane przez ekspertów w zakresie populacji dorosłych są zazwyczaj dość zbieżne. Eksperti oceniają, iż potencjalna populacja spełniająca kryteria włączenia do programów lekami biologicznymi to przedział od 781 do 904 pacjentów w dwóch kolejnych latach od rozpoczęcia programów lekowych lub globalnie wg drugiej opinii 1000-1200 chorych, przy uwzględnieniu wszystkich leków biologicznych.

Dodatkowo, na temat równolegle ocenianego w Agencji wniosku dotyczącego ADA, wypowiedziało się trzech ekspertów:

- [REDAKTOWANE] wskazał: „Szacuje się, że liczba pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią łuszczycy będzie wynosić ogółem: 6104 chorych w r. 2013 i 6128 w r. 2014. Ocenia się, że z tej

liczby do leczenia biologicznego ciężkiej łuszczycy (ogółem) zostałyby zakwalifikowanych: 781 chorych (12,85) w pierwszym roku obowiązywania nowych programów lekowych, a 904 (14,75%) – w drugim<sup>[1]</sup> (ekspert powołuje się na publikację Palotai 2010).

- [REDAKTOWANE] wskazała: „Okolo 500-1000 osób w Polsce może wymagać terapii lekami biologicznymi. Dane te mają charakter szacunkowy i zależą od liczby innych nowych dostępnych metod terapeutycznych, w tym pozostałych leków biologicznych” (ekspert powołuje się na publikację Palotai 2010),
- [REDAKTOWANE] odpowiedział: „Szacuje się liczbę chorych na łuszczycę plackowatą na ok. 2% naszej populacji. Chorych ze szczególnie ciężką łuszczycą plackowatą w Polsce można szacować na około 5 tysięcy ludzi, a nowych przypadków w ciągu roku z ciężką łuszczycą plackowatą, mających wskazania do rozpoczęcia kuracji lekami biologicznymi może pojawić się do ok. 200 osób. Po objęciu refundacją leczenia adalimumabem łuszczycy plackowatej, przy założeniu, że tylko ten lek biologiczny byłby stosowany, mogłoby to dotyczyć nie więcej niż ok. 1500 osób rocznie. (...). Powyższe dane są jedynie szacunkowe, gdyż nie dysponujemy, jak na razie, w Polsce pełnym rejestrem chorych na łuszczycę.”

Przytoczone powyższej opinii w dwóch przypadkach są zbieżne z wyliczeniami autorów analiz dla ETA natomiast trzecią opinię w zakresie liczebności populacji należy uznać za dość zbieżną.

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia przekazał dane dotyczące wysokości refundacji leczenia pacjentów, u których sprawozdawano świadczenia dotyczące leczenia łuszczycy.

**Tabela 48. Wartość refundacji świadczeń dotyczących terapii biologicznej ciężkiej łuszczycy rozliczanej w ramach JGP wg danych przekazanych przez NFZ**

Rozliczane świadczenia	Kod produktu wg NFZ	Wartość refundacji (PLN)	Liczba pacjentów
<b>2011</b>		<b>2 037 587,19</b>	<b>-</b>
Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	5.52.01.0001490	71 298,00	127
<b>Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia</b>	<b>5.53.01.0001430</b>	<b>1 966 289,19</b>	<b>116*</b>
<b>2012</b>		<b>2 246 810,70</b>	<b>-</b>
Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	5.52.01.0001490	61 724,04	146
<b>Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia</b>	<b>5.53.01.0001430</b>	<b>2 185 086,66</b>	<b>133**</b>
Suma końcowa		4 284 397,89	522

\*analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów wykazała, iż liczba pacjentów poniżej 18 roku życia, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ w 2011 r. to jeden pacjent (17 lat)

\*\*analogicznie analiza poszczególnych numerów PESEL, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ w 11.2012 r wykazała iż osób poniżej 18 roku życia, nie było. Najmłodszy pacjent w zestawieniu za 11 miesięcy 2012 roku miał 18 lat.

**Komentarz analityków AOTM:** W przekazanej korespondencji z dnia 6 grudnia 2012 r. znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0465/W/32123/TC Prezes NFZ podał dane dotyczące liczby pacjentów, dla których sprawozdawano świadczenia związane z leczeniem łuszczycy wg kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Według szacunków NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach lecznictwa szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. *Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia* było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach. Szczegółowa analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów wykazała, iż liczba pacjentów poniżej 18 roku życia, których wykazano w sprawozdawczości NFZ w 2011 r. był to tylko jeden pacjent (w wieku 17 lat). Analogicznie analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ do 11.2012 r. wykazała, iż pacjentów poniżej 18 roku życia, nie zidentyfikowano. Najmłodszy pacjent w zestawieniu za 11 miesięcy 2012 roku miał 18 lat. Zakres przekazanych danych z NFZ uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

[1]



w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

[REDACTED] W chwili obecnej brak jest podstaw do odrzucenia tego założenia z uwagi brak szczegółowych danych dotyczących rozliczonych świadczeń NFZ, jednakże nie jest wykluczone, iż kolejnych latach udziały poszczególnych substancji czynnych w Polsce nie zmienią się. Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach lecznictwa szpitalnego ( m.in. Jednorodne Grupy Pacjentów). Należy tu przede wszystkim wskazać populację pediatryczną (tj.dzieci i młodzież powyżej 6 roku życia) dla których jak wynika z przekazanych przez NFZ danych nie jest dostępne w chwili obecnej leczenie lekami biologicznymi (etanerceptem).

Autorzy analizy przedstawili prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch scenariuszach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1 320 498	1 308 041	1 308 041
[REDACTED]	26 832	26 832	26 832
[REDACTED]	1 940 524	3 396 217	4 560 771
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono prognozowane wydatki NFZ wynikające z realizacji scenariusza nowego

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariantcie podstawowym analize wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

**Wyniki analize wpływu na system ochrony zdrowia z udziałem wszystkich leków biologicznych**

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wyniki analizy wrażliwości:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]			

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (preparat Enbrel) w ramach programu lekowego o takim samym tytule „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem”.

Analizę oparto na dwóch scenariuszach:

- Istniejącym – zakładającym brak refundacji etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel) w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych.
- Nowym (przyszłym) – zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji o finansowaniu leczenia ciężkiej łuszczycy etanerceptem w ramach programu lekowego pt „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem” [REDACTED]

Przyjęta perspektywa analizy to perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy analizy to trzy pierwsze lata po wprowadzeniu programu.

Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji w analizie wnioskodawcy oparto na populacji określonej w raporcie AOTM w ramach oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi (AOTM-OT-430-13) i rekomendacji Prezesa AOTM nr 77/2011 z dnia 24.09.2011 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W chwili obecnej brak jest podstaw do odrzucenia tego założenia z uwagi brak szczegółowych danych dotyczących rozliczonych świadczeń NFZ, jednakże nie jest wykluczone, iż kolejnych latach udziały poszczególnych substancji czynnych w Polsce nie zmienią się.

Według szacunków przekazanych przez NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach. Zakres przekazanych danych z NFZ uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

[REDACTED]

Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach leczenia szpitalnego (Jednorodne Grupy Pacjentów). Należy tu przede wszystkim wskazać populację pediatryczną (tj. dzieci i młodzież powyżej 6 roku życia) dla których jak wynika z przekazanych przez NFZ danych nie jest dostępne w chwili obecnej leczenie lekami biologicznymi (etanerceptem).

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono także [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jednen z ekspertów spośród wszystkich, do których zwrócono się o opinie przekazał uwagi do projektu programu. Uwagi miały charakter porządkujący, szczegóły tabela poniżej.

Tabela 58. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert	Stanowisko
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[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]

W podsumowaniu do ww. analizy autorzy wskazują

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

[REDACTED]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy w populacji dzieci i dorosłych, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 6 lat (2006-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

W wyniku przeglądu odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych, z czego 5 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, 4 na przeglądach literatury bez zaznaczenia systematyczności oraz 2 na podstawie panelu ekspertów i konsensusu.

W większości rekomendacji zaleca się stosowanie etanerceptu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, a także w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do ich stosowania.

W wytycznych polskich oraz brytyjskich zaleca się stosowanie etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 (Polska) lub 8 r.ż. (Wlk. Brytania), jeżeli choroba nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią lub gdy występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do jej stosowania.

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p><b>NICE 2012 oraz NICE 2006 (akt. 2010)</b></p> <p>Anglia i Walia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne</p>	leczenie łuszczycy u dorosłych etanerceptem i efilizumabem	rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library	<p>Rekomendacja kliniczna dotycząca schematów postępowania w leczeniu łuszczycy u dorosłych z roku 2012 podtrzymuje rekomendację wydaną dla etanerceptu w rekomendacji z 2006 (z późn. modyfikacjami z 2010 r.)</p> <p>Etanercept, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, <b>jest rekomendowany</b> w dawce nieprzekraczającej 2x25 mg/tydz w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą, jeżeli spełniają następujące kryteria: ciężka postać łuszczycy (PASI≥10 oraz DLQI&gt;10) oraz pacjent nie odpowiada na leczenie standardowymi terapiami systemowymi włączającymi cyklosporynę, metotreksat lub PUVA lub pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Leczenie etanerceptem powinno zostać przerwane, jeżeli pacjent nie odpowiada na leczenie w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii. Kolejne cykle terapii <b>nie są rekomendowane</b> u tych pacjentów.</p> <p>Wymaga odpowiedź jest definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>75% redukcja wskaźnika PASI w porównaniu do początku terapii (PASI 75), lub</li> <li>50% redukcja wskaźnika PASI (PASI 50) wraz z redukcją DLQI o 5 w porównaniu do początku terapii.</li> </ul>
<p><b>NPF 2012 National Psoriasis Foundation (NPF) Medical Board</b></p> <p>Kanada 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak odniesienia</p>	Leczenie łuszczycy plackowatej	panel ekspertów	<p>Leczenie etanerceptem inicjowane jest dawką 2x50 mg/tydz redukowaną do 50 mg/tydz po 12 tygodniach. Takie dawkowanie jest istotne do uzyskania PASI 75 po 24 tygodniach u ponad połowy pacjentów. Jakkolwiek, wyższe wskaźniki odpowiedzi są obserwowane u pacjentów otrzymujących stałą dawkę 2x50 mg/tydz.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią po 24 tygodniach terapii, lekarz powinien rozważyć utrzymanie dawki 2x50 mg/tydz.</p>
<p><b>DDG/BVDG 2012 Niemcy</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki pochodzące od osób wspierających działania DDG</p>	Leczenie łuszczycy zwyczajnej	Systematyczny przegląd badań klinicznych (do października 2009 r.) + niesystematyczny przegląd rekomendacji klinicznych	<p>Leczenie etanerceptem w dawce 2x50 mg jest rekomendowane w terapii indukcyjnej pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą zwyczajną, szczególnie jeżeli inne sposoby leczenia były nieskuteczne, nie tolerowane lub przeciwwskazane.</p> <p>Leczenie etanerceptem w dawce 1x50 mg lub 2x 25 mg może być rekomendowane w terapii indukcyjnej.</p>
<p><b>PTD 2012</b></p> <p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</p> <p>Polska 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak odniesienia</p>	leczenie łuszczycy zwyczajnej : łuszczycy łagodnej, łuszczycy wieku dziecięcego	konsensus grupy ekspertów	<p>Spśród leków biologicznych w terapii łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej u dzieci od 6. roku życia <b>można stosować etanercept jako leczenie alternatywne</b> po zastosowaniu rekomendowanej standardowej terapii systemowej (fototerapia, cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna).</p> <p>Zgodnie z wcześniejszą rekomendacją Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z roku 2010, leki biologiczne w łuszczycy <b>są wskazane</b>, jeśli pacjent nie odpowiedział zadowalająco na przynajmniej dwie klasyczne metody terapii ogólnej bądź też nie może ich stosować z uwagi na brak tolerancji, objawy uboczne lub schorzenia współistniejące.</p>
<p><b>PTD 2010</b></p> <p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</p> <p>2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak odniesienia</p>	stosowanie leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycy zapaleniu stawów)	przegląd dostępnych badań klinicznych, międzynarodowych i wytycznych klinicznych	<p>Stosowanie etanerceptu, podobnie jak innych leków biologicznych: adalimumabu, ustekinumabu i infliksymabu, <b>jest wskazane</b> u pacjentów chorych na łuszczycę zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu.</p> <p>Pacjent powinien spełniać wszystkie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia i ciężka łuszczycy zwyczajnej (PASI &gt; 10 pkt i BSA &gt; 10%);</li> <li>łuszczycy znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI &gt;10 pkt);</li> <li>brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich. Przeciwwskazanie do danej terapii musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku odnośnie do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej.</li> </ul>

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>Jednocześnie eksperci PTD nie wskazują konkretnego leku biologicznego, pozostawiając decyzję o jego wyborze w gestii lekarza. Podkreślają także, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p> <p><b>Etanercept jest jedynym lekiem biologicznym</b> dopuszczonym do stosowania w terapii łuszczycy zwyczajnej w populacji dzieci między 8*. a 18. rokiem życia.</p>
<p><b>SIGN 2010</b></p> <p><b>Szkocja</b></p> <p><b>Źródła finansowania: środki publiczne</b></p>	<p>diagnostyka i leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych</p>	<p>przegląd systematyczny dostępnych danych naukowych (bazy medyczne)</p>	<p>Pacjenci z ciężką łuszczycą, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują fototerapii lub terapii systemowych włączających cyklosporynę i metotreksat powinni zostać poddani terapii biologicznej. Rekomendacja nie odnosi się do pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania terapii biologicznej lub są w grupie zwiększonego ryzyka niebezpieczeństw wynikających z terapii (Siła rekomendacji A**).</p> <p>Etanercept jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy w dawce 2x25 mg/tydz. lub 1x50 mg/tydz (Siła rekomendacji A**).</p>
<p><b>CDA 2009</b></p> <p>Kanada</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> Abbott Laboratories, Limited; Amgen Canada Inc.; Astellas Pharma Canada, Inc.; EMD Serono Canada Inc.; Galderma Canada Inc.; Isotechnika Inc.; Janssen-Ortho Inc.; LEO Pharma Inc.; Schering-Plough Canada Inc.; oraz Wyeth</p>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej</p>	<p>Przegląd literatury w bazach PubMed oraz EMBase od roku 1980</p>	<p>W odniesieniu do leków biologicznych, w przypadku niektórych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy łagodzenie choroby (pewien stopień kontroli choroby) może być odpowiednim celem terapii.</p> <p>W celu otrzymania całkowitej kontroli umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej lekarz <b>powinien rozważyć</b> każdy ze schematów leczenia biologicznego etanerceptem, adalimumabem lub infliximabem i wybrać bezpieczny i odpowiedni dla indywidualnego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Etanercept w dawce 2x50 mg/tydz, a następnie redukcja do 25 mg – dane dotyczące skuteczności wskazują, że po zastosowaniu standardowej dawki w ciągu 12 tygodni niektórzy pacjenci osiągają redukcję PASI≥90%. Niektórzy pacjenci utrzymują PASI 90 przez 24 tygodni terapii.</li> <li>•Etanercept w dawce 2x50mg/tydz dane dotyczące skuteczności wskazują, że po zastosowaniu standardowej dawki w ciągu 12 tygodni niektórzy pacjenci osiągają redukcję PASI≥90%. Niektórzy pacjenci utrzymują PASI 90 przez 24 lub 96 tygodni terapii.</li> </ul>
<p><b>EDAV/EDF 2009</b></p> <p>Europa</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> European Dermatology Forum Publikacja rekomendacji była finansowana przez firmy farmaceutyczne</p>	<p>Leczenie systemowe w łuszczycy zwykłej</p>	<p>Przegląd rekomendacji z poszczególnych krajów oraz uzupełniający przegląd literatury dla lat 2005-2006 w bazach Medline, EMBASE oraz the Cochrane Library</p>	<p>Etanercept <b>jest sugerowany</b> do stosowania jako terapia indukcyjna (2x25 mg/tydz 2x50 mg/tydz) w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy jeżeli foto/chemoterapia oraz konwencjonalna systemowa terapia nie skutkowałą odpowiedzią na leczenie, były przeciwwskazane lub nietolerowane.</p> <p>Jeżeli po 10-16 tygodniach po rozpoczęciu leczenia terapia jest skuteczna, należy rozważyć jej kontynuację najniższą skuteczną dawką.</p>
<p><b>BAD 2009</b></p> <p>Wielka Brytania 2009</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak odniesienia</p>	<p>Leczenie biologiczne w łuszczycy u dzieci i dorosłych</p>	<p>systematyczny przegląd badań klinicznych w obrębie baz Cochrane, EMBASE Medline (zakres od 1990 do czerwca 2009 r.)</p>	<p><b>Dorośli:</b></p> <p><b>Etanercept jest rekomendowany</b> w leczeniu pacjentów z ciężką łuszczycą, którzy spełniają kryteria stopnia zaawansowania choroby (Siła rekomendacji A**):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ciężka łuszczycy zwyczajna (PASI &gt; 10 pkt lub BSA &gt; 10% oraz DLQI&gt;10);</li> <li>•łuszczycy znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne;</li> </ul> <p>Oraz spełniają chociaż jedno z poniższych kryteriów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•brak poprawy po zastosowaniu fototerapii i alternatywnych terapii systemowych lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich,</li> <li>•w przypadku nietolerancji standardowych terapii systemowych,</li> <li>•występowanie znaczących schorzeń, które wykluczają użycie systemowych terapii, takich jak cyklosporyny lub metotreksat,</li> <li>•choroba ma charakter ciężki, niestabilny, zagrażający życiu.</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>Terapia etanerceptem może być inicjowana dawką 50 lub 25 mg, dwa razy na tydzień. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona po 3-4 miesiącach. (Siła rekomendacji A**)</p> <p>Wybór dawki inicjującej jest zależny od potrzeby klinicznej, stanu zaawansowania choroby, masy ciała i (w UK) dawki, która będzie finansowana. (Siła rekomendacji B**)</p> <p>Pacjenci przyjmujący 2x25mg/tydz. mogą rozważać zmianę dawkowania na 1x50mg/tydz., ponieważ dawki te są równoważne w zakresie skuteczności. (Siła rekomendacji A**)</p> <p>U pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie mogą je kontynuować w odniesieniu do potrzeb klinicznych, chociaż długookresowe dane na temat skuteczności leku są ograniczone do 2 lat. (Siła rekomendacji C**)</p> <p>Leczenie może zostać przerwane bez ryzyka nawrotu choroby, chociaż odpowiedź na leczenie może być mniejsza w przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia. (Siła rekomendacji B**)</p> <p><b>Dzieci:</b></p> <p>Etanercept jest lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 8* r.ż. jeżeli choroba nie jest odpowiednio kontrolowana lub gdy występuje nietolerancja na inne systemowe leczenie lub fototerapię.</p> <p><b>Etanercept jest rekomendowany</b> w leczeniu ciężkiej łuszczycy u dzieci od 8 r.ż., które spełniają kryteria ciężkości choroby (Siła rekomendacji A**):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ciężka łuszczycy zwyczajna (PASI &gt; 10 pkt lub BSA &gt; 10% oraz DLQI&gt;10);</li> <li>•łuszczycy znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne;</li> </ul> <p>Leczenie etanerceptem powinno być inicjowane od dawki 0,8 mg/kg tygodniowo. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona po 3-4 miesiącach. (Siła rekomendacji A**)</p> <p>Pacjenci, u których obserwuje się odpowiedź na leczenie, powinni je kontynuować zgodnie z potrzebami klinicznymi, jakkolwiek długookresowe dane dotyczące skuteczności terapii są ograniczone do 1 roku.</p> <p>Dane o skuteczności etanerceptu u dzieci pochodzą z jednego RCT i jego populacja może nie być reprezentatywna dla rzeczywistej populacji pacjentów.</p>
<p><b>AAD 2008</b></p> <p>American Academy of Dermatology</p> <p>USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niefinansowane</p>	<p>Leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów</p>	<p>przegląd publikacji w bazie MEDLINE z lat 1990-2007 w języku angielskim</p>	<p>Etanercept (Siła rekomendacji A**)</p> <p><b>Wskazania do stosowania etanerceptu:</b> m. in. leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy.</p> <p>Dawkowanie: 2x50 mg/tydz w podaniu podskórnym przez 3 miesiące, następnie 50 mg/tydz.</p>
<p>*Początkowo, wskazania rejestracyjne obejmowały populację dzieci w wieku od 8 lat, jednakże obecnie zgodnie z ChPL wskazaniami objęte są dzieci od 6 r.ż.</p> <p>** Skala siły rekomendacji: A – rekomendacja wydana na podstawie przynajmniej jednej meta-analizy, przeglądu systematycznego lub RCT bezpośrednio dotyczącego docelowej populacji, B - rekomendacja wydana na podstawie wysokiej jakości przeglądów systematycznych, badań kohortowych lub badań przypadku bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej, C - rekomendacja wydana na podstawie dobrze przeprowadzonych badań kohortowych lub badań przypadku bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej</p>			

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (listopad 2012 r.). Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem etanerceptu u dzieci i młodzieży oraz dorosłych.

Wszystkie rekomendacje dla dorosłych, oprócz francuskiej, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem zastosowania terapii etanerceptem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. W większości także do kontynuacji leczenia jest wymagane uzyskanie odpowiedzi na poprzedni cykl leczenia.

Rekomendacje dla stosowanie etanerceptu u dzieci zostały wydane w Szkocji (populacja od 6 r.ż.), Australii (populacja poniżej 18 r.ż.) oraz Francji (populacja powyżej 8 r.ż.). W większości rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania, a kontynuacja leczenia uwarunkowana jest uzyskaniem zdefiniowanej odpowiedzi na terapię.

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>PBAC (Australia) 2012</b>	Finansowanie etanerceptu (Enbrel) 25 mg i 50 mg w iniekcji w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów poniżej 18 r.ż.	Etanercept (Enbrel), proszek do sporządzeni r-ru do wstrzykiwań 25 mg oraz 50 mg <b>jest rekomendowany</b> do umieszczenia na liście we wskazaniu do leczenia przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów poniżej 18 r.ż. (rozszerzono wcześniej rekomendowane wskazanie). Leczenie powinno trwać do 24 tygodni i powinno być przerwane u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (redukcja PASI) w ciągu 12 tygodni.
<b>PBAC (Australia) 2009</b>	Finansowanie etanerceptu (Enbrel) 25 mg i 50 mg w iniekcji w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów dorosłych	<b>PBAC rekomenduje</b> umieszczenie na liście leków refundowanych (PBS) etanerceptu (Enbrel) w leczeniu ciężkiej nawracającej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Rekomendowanym dawkowaniem jest 50mg/tydz zarówno w terapii inicjującej, jak i podtrzymującej. Zaznaczono, że decyzja o rozpoczęciu i kontynuacji leczenia powinna być podejmowana przez lekarza. Rekomendacja została wydana na porównania z efilizumabem.
<b>SMC (NHS Scotland) 2012</b>	Finansowanie etanerceptu (Enbrel) 10mg oraz 25mg (proszek do sporządzenia r-ru do wstrz.) w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 r.	Etanercept (Enbrel) <b>został zaakceptowany</b> do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 r.ż., u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana lub występuje nietolerancja na inne systemowe leczenie lub fototerapię. Powinien być stosowany jedynie po spełnieniu następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba ma postać ciężką - PASI<math>\geq</math>10 oraz DLQI<math>&gt;</math>10</li> <li>• Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie standardowymi systemowymi terapiami włączającymi cyklosporynę, metotreksat oraz PUVA lub pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania to tych terapii.</li> <li>• Leczenie etanerceptem powinno być przerwane u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w ciągu 12 tygodni.</li> </ul>
<b>PTAC (Nowa Zelandia) 2009</b>	Finansowanie etanerceptu (Enbrel) w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych	<b>PTAC rekomenduje</b> finansowanie etanerceptu w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie systemowe. Kryterium kontynuowania leczenia jest fotograficzna dokumentacja obrazująca poprawę w stanie zdrowia pacjenta.
<b>HAS (Francja) 2009</b>	Finansowanie etanerceptu (Enbrel) 25 mg oraz 50 mg) leczenie przewlekłej ciężkiej łuszczycy u dzieci powyżej 8. r.ż. i młodzieży	Etanercept w dawkach 25 i 50 mg został <b>wpisany</b> na „Listę I” – leki wymagające wstępnego rocznego szpitalnego zlecenia. Wstępne zlecenie oraz jego odnowienie może być wydane przez specjalistę z dziedziny reumatologii, chorób wewnętrznych, pediatrii lub dermatologii  <u>Wskazanie:</u> Leczenie przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży powyżej 8 roku życia, u których choroba nie była odpowiednio kontrolowana lub wystąpiła nietolerancja na systemowe leczenie lub fototerapię. Dawkowanie: 0.8 mg/kg (maksymalnie do 50 mg na dawkę) /tydz do 24 tygodni. Leczenie z użyciem preparatu ENBREL powinno zostać przerwane u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli wymagane jest ponowne leczenie z użyciem preparatu Enbrel należy stosować opisane wcześniej wytyczne dotyczące dawki i długości trwania terapii.  <u>Wskazanie:</u> Leczenie dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii systemowej, włączającej cyklosporynę, metotreksat lub psoralen u PUVA.

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>Dawkowanie: rekomendowaną dawką preparatu Enbrel jest 2x25 mg/tydz lub 1x50mg/tydz. Alternatywnie, 2x50 mg/tydz może być stosowane do 12 tygodni i jeżeli konieczne, dalsze leczenie dawką 2x25 mg/tydz lub 1x50mg/tydz.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane do uzyskania remisji do 24 tygodni. Leczenie powinno zostać przerwane u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach terapii. Jeżeli wskazane jest ponowne leczenie z użyciem preparatu Enbrel należy stosować opisane wcześniej wytyczne dotyczące dawki i długości trwania terapii.</p> <p>Zalecany poziom finansowania na poziomie 65% ceny leku.</p>
NICE 2006 (akt. 2010)  Anglia i Walia	leczenie łuszczycy u dorosłych etanerceptem i efalizumabem	<p>Etanercept, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, <b>jest rekomendowany</b> w dawce nieprzekraczającej 2x25 mg/tydz w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą, jeżeli spełniają następujące kryteria: ciężka postać łuszczycy (PASI≥10 oraz DLQI&gt;10) oraz pacjent nie odpowiada na leczenie standardowymi terapiami systemowymi włączającymi cyklosporynę, metotreksat lub PUVA lub pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Leczenie etanerceptem powinno zostać przerwane, jeżeli pacjent nie odpowiada na leczenie w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii. Kolejne cykle terapii <b>nie są rekomendowane</b> u tych pacjentów.</p> <p>Wymaga odpowiedź jest definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>75% redukcja wskaźnika PASI w porównaniu do początku terapii (PASI 75), lub</li> <li>50% redukcja wskaźnika PASI (PASI 50) wraz z redukcją DLQI o 5 w porównaniu do początku terapii.</li> </ul>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 62. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 r.ż. oraz dorosłych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Anglia i Walia	NICE 2012		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania, kontynuacja leczenia uwarunkowana uzyskaniem zdefiniowanej odpowiedzi
	Anglia i Walia	NICE 2006 (akt. 2010)		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Szkocja	SIGN 2010		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Polska	PTD 2012		+		rekomendacja dotyczy <u>dzieci powyżej 6 r.ż.</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Polska	PTD 2010		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Niemcy	DDG/BVDG 2012		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , rekomendowane leczenie jako terapia indukcyjna, wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Kanada	CDA 2009	+			rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , lekarz powinien wybrać, który z dostępnych leków biologicznych jest dla pacjenta odpowiedni
	Europa	EDAV/EDF 2009		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania
	Kanada	NPF 2012	+			rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u>
	Wielka Brytania	BAD 2009		+		rekomendacja dotyczy <u>dorosłych i dzieci powyżej 8 r.ż.</u> , wymagane spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania,
USA	AAD 2008	+			rekomendacja dotyczy <u>dorosłych</u>	



w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

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



w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

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

[REDACTED]

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

█	█	█	█	█	█	█
█	█		█		█	
█			█			
█		█	█			█
█		█		█		█
█		█		█		█
█	█		█			█
█		█	█			█
█		█		█		█
█		█	█			█
█	█	█	█			█
█		█		█		█
█		█	█			█
█	█	█	█	█	█	█
█		█	█			█
█		█		█		█
█		█	█			█
█		█	█			█
█	█	█	█	█	█	█
█		█	█			█
█		█	█			█
█	█	█	█	█	█	█
█		█	█			█
█		█	█			█
█		█	█			█
█		█	█			█

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac weryfikacyjnych wystąpiono o opinie eksperckie. Otrzymano opinie od 4 ekspertów. Wszystkie opinie są pozytywne. Argumenty za finansowaniem etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej odnoszą się przede wszystkim do istotności problemu zdrowotnego, skuteczności wnioskowanej terapii, korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii oraz pozytywnych skutków indywidualnych i społecznych wynikających ze skuteczności leczenia etanerceptem. Dodatkowo, w populacji dzieci etanercept jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną z tej grupy leków. Argumentem przemawiającym przeciw finansowaniu etanerceptu w ramach wnioskowanego programu lekowego jest zwiększenie wydatków ze strony płatnika, mogące ograniczyć finansowanie innych technologii.

Tabela 64. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 r.ż. i dorosłych (streszczenia opinii – pełne opinie w załączniku)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
█	Łuszczycy jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno u dzieci, jak i u pacjentów dorosłych. Brak odpowiedzi na standardowe metody terapii lub niebezpieczne objawy uboczne występujące w trakcie stosowania konwencjonalnej terapii systemowej pozbawiają pacjentów skutecznego leczenia. Leczenie biologiczne lekiem Enbrel pozwala na uzyskanie dobrych wyników leczenia w bezpieczny dla pacjenta sposób. Pozwala na szybkie usunięcie objawów choroby z następującą poprawą jakości życia. Stwarza możliwości normalnego, niepowikłanego rozwoju dziecka w aspekcie intelektualnym, duchowym i fizycznym.	Brak odniesienia w opinii eksperta	<p><u>Populacja dorosłych:</u> leczenie biologiczne, w tym leczenie preparatem Enbrel, finansowane ze środków publicznych ekspert uważa za konieczne i niezbędne. To obecnie najnowocześniejsza, najbezpieczniejsza i wygodna dla chorego metoda leczenia, szeroko stosowana w krajach Europy Zachodniej, krajach ościennych.</p> <p><u>Populacja dzieci:</u> szczególnie ważna jest możliwość stosowania Enbrelu u dzieci jako jedynej terapii biologicznej w łuszczycy wieku dziecięcego. Łatwa, niebolesna aplikacja leku ustawia to leczenie najwyższej w rankingu leków przeciwłuszczycowych stosowanych u dzieci.</p>
█	Łuszczycy jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych ponieważ w istotny sposób zaburza funkcjonowanie i jakość życia chorych. Uważa się, iż jedynie szybka i skuteczna interwencja terapeutyczna w takich przypadkach może istotnie wpłynąć na poprawę jakości życia pacjenta. Taką opcję leczniczą reprezentuje właśnie w tym wskazaniu terapia biologiczna etanerceptem, który jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej. Na podstawie wyników badania klinicznego w grupie dzieci i młodzieży można stwierdzić, że etanercept jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dobrze tolerowanym.	█	█
█	<p><u>Populacja dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept jest kolejną alternatywą dla chorych, u których nie skutkują inne</li> </ul>	Miesięczne koszty terapii są wysokie i zachodzi obawa ograniczenia	„Prawo do leczenia i równego traktowania wszystkich obywateli gwarantuje Konstytucja, tymczasem bez finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, pozostanie ona niedostępna dla niemal

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>terapię,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wg danych na dzień dzisiejszy, jest terapią nie obciążającą organizmu tak mocno jak niektóre terapie,</li> <li>wielu chorym terapia pozwoli wrócić do życia rodzinnego, społecznego i zawodowego odciążając system opieki społecznej,</li> </ul>	<p>środków na inne, tańsze technologie.</p>	<p>wszystkich chorych w naszym kraju ze względu na koszty, a przecież dla wielu chorych pozostaje ona jedyną nadzieją na godne życie. Z drugiej strony, sumaryczne koszty społeczne stosowania przedmiotowej technologii mogą okazać się wcale nie tak wysokie, jeżeli uwzględnić pośrednie koszty, które będą ponoszone, jeżeli technologia nie zostanie wprowadzona, takie jak hospitalizacja chorego, koszt innych metod, zasiłki chorobowe, zasiłek dla bezrobotnych, nieodprowadzanie podatku przez chorego – bezrobotnego, itp.”</p>
 	<p><u>Populacja dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysoka skuteczność terapeutyczna potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi</li> <li>korzystny profil bezpieczeństwa leczenia</li> <li>umożliwienie dostępu polskiej populacji chorych na łuszczycę do nowoczesnej terapii choroby, stosowanej od wielu już lat w licznych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych</li> <li>praktycznie jedyna opcja terapeutyczna (leczenie biologiczne) w leczeniu średnio nasilonej i ciężkiej łuszczycy zwykłej u chorych leczonych z niepowodzeniem klasycznymi lekami systemowymi i fotochemio terapią lub osób nietolerujących lub mających przeciwwskazania do powyższych metod leczniczych.</li> </ul> <p><u>Populacja dzieci:</u></p> <p>wysoka skuteczność terapeutyczna potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzystny profil bezpieczeństwa leczenia</li> <li>jedyny lek biologiczny zarejestrowany do leczenia dzieci</li> <li>umożliwienie dostępu polskiej populacji chorych na łuszczycę do nowoczesnej terapii choroby, stosowanej od wielu już lat w licznych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych</li> <li>praktycznie jedyna opcja terapeutyczna (leczenie biologiczne) w leczeniu średnio nasilonej i ciężkiej łuszczycy zwykłej u chorych leczonych z niepowodzeniem klasycznymi lekami systemowymi i fotochemio terapią lub osób nietolerujących lub mających przeciwwskazania do powyższych metod leczniczych.</li> </ul>	<p>Według mojej wiedzy nie znajduję argumentów mogących przemawiać za nie finansowaniem powyższej technologii medycznej ze środków publicznych.</p>	<p><u>Populacja dorosłych:</u></p> <p>Osobiście uważam, że finansowanie leczenia łuszczycy zwykłej preparatem etanerceptu jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko pacjentów jak i lekarzy. Argumenty przemawiające za to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysoka skuteczność leczenia</li> <li>wysoki profil bezpieczeństwa terapii</li> <li>nowoczesne podejście terapeutyczne.</li> </ul> <p><u>Populacja dzieci:</u></p> <p>Osobiście uważam, że finansowanie leczenia łuszczycy zwykłej preparatem etanerceptu jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko pacjentów jak i lekarzy. Argumenty przemawiające za to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysoka skuteczność leczenia</li> <li>jedyna możliwa opcja leczenia biologicznego łuszczycy u dzieci</li> <li>wysoki profil bezpieczeństwa terapii</li> <li>nowoczesne podejście terapeutyczne.</li> </ul>

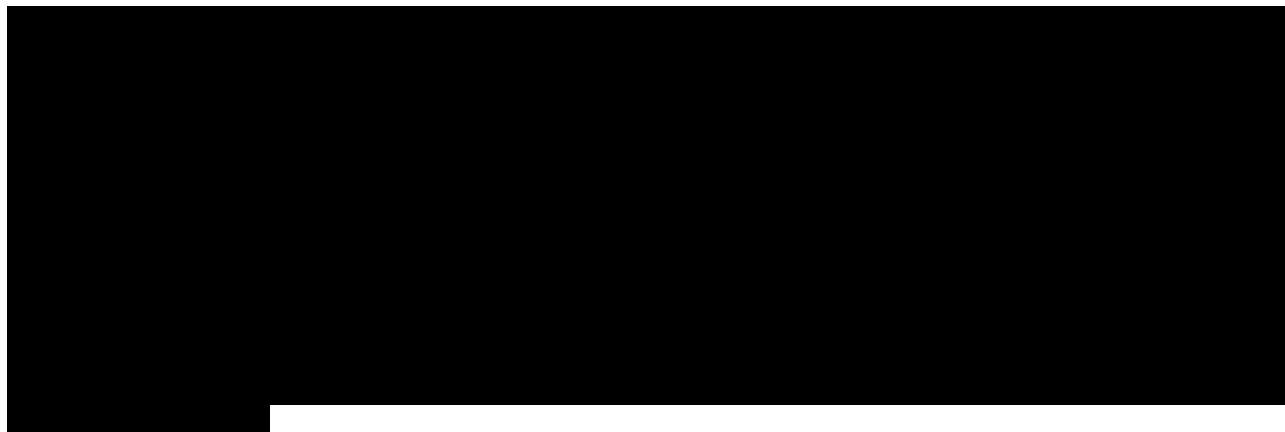
\*Komentarz analityka: do analizy klinicznej dotyczącej populacji dzieci i młodzieży włączono jedno badanie *Paller 2008*

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych

- ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
  - ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
  - ❖ Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,
  - ❖ Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 909990618255
- w ramach programu lekowego [REDACTED]



### Problem zdrowotny

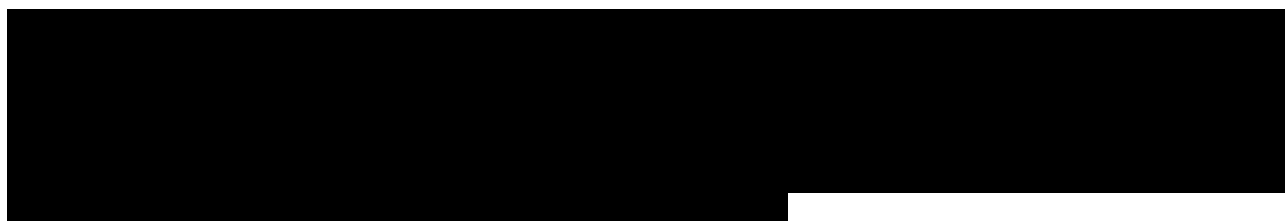
Łuszczycy należy do przewlekłych zapalno-proliferacyjnych schorzeń skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu. Łuszczycy zwykła najczęściej nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczący sposób ogranicza funkcjonowanie pacjenta w rodzinie i społeczeństwie. Może być także powodem zaburzeń emocjonalnych, a nawet depresji.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia

### Alternatywne technologie medyczne

Aktualne rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, wskazują na równi terapie biologiczne adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem.

Dwie rekomendacje (Polska i Wlk. Brytania) dotyczące leczenia ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży wskazują etanercept, ze względu, iż jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych posiada rejestrację w tej populacji chorych. Komparatorem względem etanerceptu w populacji dzieci jest systemowe leczenie standardowe.



### Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną przeprowadzono oddzielnie dla dwóch populacji: dzieci powyżej 6 r.ż. i młodzieży oraz dorosłych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej dotyczącej dorosłych. Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu *head-to-head*. W przypadku porównania etanerceptu z ADA oraz INF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencje. Przeprowadzono analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

#### Analiza bezpośrednia:

- Porównanie ETA vs PL: 8 badań klinicznych - *Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012.*
- Porównanie ETA vs UST: 1 próba kliniczna – *ACCEPT.*

#### Analiza pośrednia:

- Porównanie ADA vs PL: 3 badania - *CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010.*
- Porównanie INF vs PL: 4 badania - *SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010.*

Analizę kliniczną dla populacji dzieci i młodzieży oparto na jednym pierwotnym badaniu klinicznym *Paller 2008*. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo. Włączone badania cechowały się wysoką jakością – w większości 4-5 pkt w skali Jadad.

#### Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dorosłych były:

- [REDACTED]
- W przypadku porównań pośrednich występowanie heterogeniczności pomiędzy badaniami oraz obecność ograniczeń może znacząco wpływać na ich wiarygodność, a ich wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Okresy obserwacji we włączonych badaniach wynosiły od 12-24 tygodni – zbyt krótkie okresy obserwacji mogą wpłynąć na jakość otrzymywanych wyników.
- W przypadku niektórych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

#### Wyniki analizy klinicznej dla populacji dorosłych

Przeprowadzona analiza kliniczna porównująca etanercept vs placebo wykazała wysoką skuteczność etanerceptu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej, zarówno w 12-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie obserwacji dla dawek ETA 2 x 25 mg/tydz., 50 mg/tydz., jak również w dawce 2 x 50 mg/tydz.

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.

Analiza wnioskodawcy nie wykazała większej skuteczności etanerceptu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych: adalimumabu, infliksymabu oraz ustekinumabu.

Wyniki przeprowadzonego porównania ETA z ustekinumabem wskazują, że etanercept w dawce 2x50 mg/tydz. jest terapią mniej skuteczną. W oparciu o wykonaną analizę pośrednią etanerceptu z infliksymabem można wnioskować o większej skuteczności infliksymabu. Natomiast na podstawie analizy pośredniej porównującej etanercept z adalimumabem nie można wnioskować na temat większej skuteczności jednej z porównywanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dzieci i młodzieży powyżej 6 r.ż. są oparte na badaniu *Paller 2008* i wskazują na skuteczność etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo. Wykazał przewagę w poprawie stanu skóry PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (*clear*) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (*almost clear*). W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI.

**Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dzieci były:**

Pomimo określenia populacji docelowej jako pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą z wynikiem PASI>18 w analizie uwzględniono badania na w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej o PASI>10, jednakże rzeczywista populacja pacjentów w analizowanym badaniu odpowiada populacji docelowej.

Okres obserwacji we włączonym badanie Paller 2008, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni badania – może to wpłynąć a jakość otrzymanych wyników.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa (tj. ETA vs PL, ETA vs INF, ETA vs ADA, ETA vs UST) nie można wnioskować na temat przewagi jednej z porównywanych interwencji. 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 autoprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Ponadto, dla całkowitego okresu obserwacji (48 tyg.) w populacji dzieci i młodzieży w badaniu *Paller 2008* nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy przekazanej przez wnioskodawcę jest „przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu z zastosowaniem etanerceptu (preparatu Enbrel) w porównaniu z leczeniem standardowym.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE] która ujęta jest w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a także z perspektywy wspólnej (tj. NFZ i pacjenta), [REDAKTOWANE] letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (preparat Enbrel) w ramach programu lekowego o takim samym tytule „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem”.

Analizę oparto na dwóch scenariuszach:

- Istniejącym – zakładającym brak refundacji etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel) w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych.
- Nowym (przyszłym) – zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji o finansowaniu leczenia ciężkiej łuszczycy etanerceptem w ramach programu lekowego pt „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem”

Przyjęta perspektywa analizy to perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy analizy to trzy pierwsze lata po wprowadzeniu programu.

Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji w analizie wnioskodawcy oparto na populacji określonej w raporcie AOTM w ramach oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi (AOTM-OT-430-13) i rekomendacji Prezesa AOTM nr 77/2011 z dnia 24.09.2011 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według szacunków przekazanych przez NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach. Zakres przekazanych danych z NFZ uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu. [REDACTED]

[REDACTED] Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach leczenia szpitalnego (Jednorodne Grupy Pacjentów). Należy tu przede wszystkim wskazać populację pediatryczną (tj. dzieci i młodzież powyżej 6 roku życia) dla których jak wynika z przekazanych przez NFZ danych nie jest dostępne w chwili obecnej leczenie lekami biologicznymi (etanerceptem).

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono także [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości [REDACTED]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Jednen z ekspertów spośród wszystkich, do których zwrócono się o opinie przekazał uwagi do projektu programu. Uwagi miały charakter porządkujący.

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedenaście rekomendacji klinicznych. W większości z nich zaleca się stosowanie etanerceptu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, a także w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do ich stosowania. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r. (PTD 2012) oraz brytyjskich z 2009 r. (BAD 2009) zaleca się stosowanie etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 (Polska) lub 8 r.ż. (Wlk. Brytania), jeżeli choroba nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią lub gdy występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do jej stosowania

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne dla populacji pacjentów dorosłych (PBAC 2009, PTAC 2009, NICE 2006 oraz HAS 2009). Rekomendacja francuska odnosi się do leczenia łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, natomiast pozostałe obejmują wskazanie leczenia ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy. W większości rekomendacji dodatkowym warunkiem zastosowania terapii etanerceptem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dla stosowanie etanerceptu u dzieci: Szkocka (SMC) z 2012 r. (populacja od 6 r.ż.), Australijska (PBAC) z 2012 r. (populacja poniżej 18 r.ż.) oraz Francuska (HAS) z 2009 r. (populacja powyżej 8 r.ż.). W większości rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania, a kontynuacja leczenia uwarunkowana jest uzyskaniem zdefiniowanej odpowiedzi na terapię.

## 13. Źródła

<b>Problem Zdrowotny</b>	
<b>ChPL Enbrel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
<b>Jabłońska 2008</b>	Jabłońska S, Majewski S: <i>Łuszczycyca i dermatozy łuszczycopodobne</i> . [w] <i>Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową</i> , Warszawa PZWL, 2008
<b>Kowzan-Korman 2003</b>	Kowzan-Korman A. <i>Łuszczycyca – etiologia i znaczenie</i> . Nowiny Lekarskie 2003; 72 (3):22-227
<b>Wielowieyska-Szybińska 2012</b>	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A, <i>Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej</i> , Post Dermatol Alergol 2012;XXIX, 2:123-127 Poznań, 2012
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>AAD 2008</b>	Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics., J Am Acad Dermatol. 2008 May;58(5):826-50
<b>BAD 2009</b>	Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 2009;161(5):987-1019
<b>CDA 2009</b>	Canadian Dermatology Association (CDA 2009). Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis <a href="http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf">http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf</a> (data dostępu 26.11.2012 r.)
<b>DDG BVDD 2012</b>	Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)., S3 – <i>Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version)</i> . Update, J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95.
<b>EADV/EDF 2009</b>	European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)/European Dermatology Forum (EDF)/International Psoriasis Council (IPC) 2009. <i>European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris</i> . JEADV 2009, 23 Supp. 2: 5-70 <a href="http://content.ebscohost.com/pdf23_24/pdf/2009/3NZ/02Oct09/43903255.pdf?T=P&amp;P=AN&amp;K=43903255&amp;S=R&amp;D=aph&amp;EbscoContent=dGJyMMvI7E Sep7Q4yOvqOLCmr0qeQLBSsq24S7GWxWXS&amp;ContentCustomer=dGJyMPGssk2xqLJNuePfgex44Hy">http://content.ebscohost.com/pdf23_24/pdf/2009/3NZ/02Oct09/43903255.pdf?T=P&amp;P=AN&amp;K=43903255&amp;S=R&amp;D=aph&amp;EbscoContent=dGJyMMvI7E Sep7Q4yOvqOLCmr0qeQLBSsq24S7GWxWXS&amp;ContentCustomer=dGJyMPGssk2xqLJNuePfgex44Hy</a> (data dostępu 26.11.2012 r.)
<b>NICE 2012</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <i>Psoriasis – Assessment and management of psoriasis</i> , October 2012 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13938/61192/61192.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13938/61192/61192.pdf</a> (data dostępu: 26.11.2012 r.)
<b>NICE 2006</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <i>Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis</i> , July 2006 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf</a> (data dostępu 20.11.2012 r.)
<b>NICE 2008a</b>	The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146
<b>NICE 2008b</b>	The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134
<b>NICE 2009</b>	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
<b>NPF 2012</b>	Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, Crowley J, Eichenfield LF, Feldman SR, Fiorentino DF, Gelfand JM, Gottlieb AB, Jacobsen C, Ka b RE, Kavanaugh A, Korman NJ, Krueger GG, Michelon MA, Morison W, Ritchlin CT, Stein Gold L, Stone SP, Strober BE, Van Voorhees AS, Weiss SC, Wanat K, Bebo BF Jr; <i>National Psoriasis Foundation Medical Board, Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis</i> , Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):95-102.
<b>PTD 2012</b>	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. <i>Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego</i> , Przegł Dermatol 2012, 99, 83–96.
<b>PTD 2010</b>	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. <i>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)</i> Przegł Dermatol 2010, 97, 1–13.
<b>SIGN 2010</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <i>Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults</i> . Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). <a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
<b>Analiza kliniczna</b>	
<b>Lucka 2012</b>	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.
<b>Reich 2012</b>	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
<b>Szepietowski 2011</b>	Szepietowski J, Kaczor M, Pawl k D, Wojc k R, Reich A. Systematic review and mixed treatment comparison of biologic therapies in psoriasis. Dematol Kliniczna 2011; 13(4): 215-28
<b>Ryan 2011</b>	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

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

<b>Dommasch 2011</b>	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2011; 64(6):1035-50.
<b>De Jager 2010</b>	de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010, 62(6): 1013-1030
<b>McCroskey 2010</b>	McCroskery P, Wallace C, Lovell MD, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C et al.: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. <i>Pediatr Dermatol</i> 2010, 27: 580
<b>Gliński 2007</b>	Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. <a href="http://www.lekseek.com/PDF/luszczycza_2007.pdf">http://www.lekseek.com/PDF/luszczycza_2007.pdf</a> (data dostępu 06.12.2012 r.)
<b>Kanikowska 2006</b>	Kanikowska A, Pawlaczyk M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. <i>Dermatologia Kliniczna</i> 2006, 8 (2): 132-136 <a href="http://cornetis.pl/pl/ki/DK/2006/2/DK_2006_2_132.pdf">http://cornetis.pl/pl/ki/DK/2006/2/DK_2006_2_132.pdf</a> (data dostępu 6.12.2012 r.)
<b>Miękoś-Zydek 2006</b>	Miękoś-Zydek B, Ryglewska-Cho A, Lassota-Falczewska M, Czyż P, Kaszuba A, Jakość życia pacjentów z łuszczycą, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2006; XXIII, 6: 273–277
<b>Dermatology Cardiff</b>	Strona internetowa Sekcji Dermatologii Uniwersytetu w Cardiff <a href="http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi.html">http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi.html</a> (data dostępu 07.12.2012 r.)
<b>PedsQL</b>	Strona internetowa kwestionariusza PedsQL <a href="http://www.pedsqol.org/">http://www.pedsqol.org/</a> (data dostępu 7.12.2012 r.)
<b>Hamilton 1960</b>	Hamilton, M: A rating scale for depression, <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 23:56-62, 1960 <a href="http://imaging.ubrmmedica.com/all/editorial/psychiatrictimes/pdfs/clinical-scales-ham-d-instructions.pdf">http://imaging.ubrmmedica.com/all/editorial/psychiatrictimes/pdfs/clinical-scales-ham-d-instructions.pdf</a> (data dostępu 7.12.2012 r.)
<b>Rabin 2001</b>	Rabin R., de Charro F.: EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. <i>Ann. Med.</i> , 2001; 33: 337-343
<b>Wewers 1990</b>	Wewers M.E., Lowe N.K.: A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. <i>Res. Nurs. Health</i> , 1990; 13: 227-236
<b>Gottlieb 2003</b>	Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N i wsp. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. <i>Arch Dermatol</i> . 2003 Dec; 139 (12): 1627-32; discussion 1632.
<b>Leonardi 2003</b>	Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2003 Nov 20; 349 (21): 2014–22.
	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2005 Nov.; 53 (5): 887–9.
	Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL i wsp. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2006; 17: 9–17
	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2006 Mar; 54 (3 Suppl 2): S112–9
<b>Papp 2005</b>	Papp KA, Tying 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. <i>Br J Dermatol</i> . 2005 Jun; 152 (6): 1304–12.
	Krueger GG, Langley RG, Finlay AY i wsp. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2005 Dec.; 153 (6): 1192–9.
<b>Tying 2006</b>	Tying S, Gottlieb A, Papp K i wsp. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2006 Jan.1 367 (9504): 29–35.
	Tying S, Gordon KB, Poulin Y i wsp. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. <i>Arch Dermatol</i> . 2007 Jun; 143 (6): 719 –26
<b>van de Kerkhof 2008</b>	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. <i>Br J Dermatol</i> 2008; 159:1177-1185
	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. <i>Dermatology</i> 2009; 219:239-249
<b>Gottlieb 2011</b>	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. <i>Br J Dermatol</i> 2011
<b>Strober 2011</b>	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. <i>Br J Dermatol</i> 2011
<b>Bagel 2012</b>	Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012;67(1):86-92
<b>ACCEPT</b>	Griffiths CEM, Strober Be, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. <i>New Engl J Med</i> 2010; 362:118-128
<b>SPIRIT</b>	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. <i>J AM Acad Dermatol</i> . 2004 Oct; 51 (4): 534–42
	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. <i>Br J Dermatol</i> . 2005 May; 152 (5): 954–60
<b>EXPRESS</b>	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. <i>Lancet</i> . 2005 Oct; 15–21; 366 (9494): 1367–74
	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. <i>Br J Dermatol</i> . 2006 Jun; 154 (6): 1161–8
	Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>Eur J Dermatol</i> . 2007 Sep–Oct; 17 (5): 381–6. Epub 2007 Aug 2
	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008; 58: 224-31
<b>EXPRESS II</b>	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2007 Jan; 56 (1): 31.e1–15. Epub 2006 Sep 6

w ramach programu lekowego Leczenie ciężkiej łuszczyicy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)

	Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, et al. Inliximab 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
<b>CHAMPION</b>	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 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 Reich K, Signorovitch 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 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
<b>REVEAL</b>	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 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 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. 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
<b>Asahina 2010</b>	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
<b>Paller 2008</b>	Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C et al.: Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged (greater-than or equal to) 8 years with severe plaque psoriasis. Eur J Dermatol 2010, 20: 323-328 Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A et al.: Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2011, 64: 64-70 Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I et al.: Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. New Engl J Med 2008, 358: 241-251 Paller AS, Eichenfield LF, Langley RG, Leonardi CL, Siegfried EC, Creamer K et al.: Subgroup analyses of etanercept in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010, 63: e38-e41 Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K et al.: Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010, 63: 762-768 Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G: Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010, 63: 769-774
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>PBAC 2012</b>	PBAC, Public Summary Document, March 2012, <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/96DC343D99E9D296CA257A2F000280E3/\$File/Etanercept%20ENBREIL%20Pfizer%20PSD%202012-03%20FINAL.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/96DC343D99E9D296CA257A2F000280E3/\$File/Etanercept%20ENBREIL%20Pfizer%20PSD%202012-03%20FINAL.pdf</a> (data dostępu: 21.11.2012 r.)
<b>PBAC 2009</b>	PBAC, Etanercept, Public Summary Document, March 2009, <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/533E47AFF98A0106CA2572F8000CBB8D/\$File/Etanercept.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/533E47AFF98A0106CA2572F8000CBB8D/\$File/Etanercept.pdf</a> (data dostępu: 21.11.2012 r.)
<b>SMC 2012</b>	Scottish Medicines Consortium, Etanercept (Enbrel), No:781/12, 06 April 2012, <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/etanercept%20Enbrel%20Chronic%20Plaque%20Psoriasis%20ABB%20FINAL%2012%20for%20website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/etanercept Enbrel Chronic Plaque Psoriasis ABB FINAL April 20 12 for website.pdf</a> (data dostępu: 21.11.2012 r.)
<b>PTAC 2009</b>	PTAC Minutes Meeting 19-20 February 2009, <a href="http://www.pharmac.govt.nz/2009/04/28/2009-02%20PTAC%20Minutes.pdf">http://www.pharmac.govt.nz/2009/04/28/2009-02%20PTAC%20Minutes.pdf</a> (data dostępu 21.11.2012 r.)
<b>HAS 2009</b>	Haute Autorite de Sante (HAS), Enbrel, 1 April 2009 <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf</a> (data dostępu: 21.11.2012 r.)
<b>NICE 2006</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <i>Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis</i> , July 2006 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf</a> (data dostępu 20.11.2012 r.)
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Asahina 2010</b>	Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M. <i>Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study</i> . The Journal of dermatology 2010; 37: 299-310
<b>CHAMPION</b>	Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i wsp. CHAMPION Study Investigators. <i>Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)</i> . Br J Dermatol. 2008 Mar; 158 (3): 558–66. Epub 2007 Nov 28 Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, et al. <i>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</i> . Br J Dermatol 2008; 158: 549-557 Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. <i>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</i> . J Am Acad Dermatol 2010;63(6):1011-8 Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. <i>Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: Subanalysis of the CHAMPION study</i> . Br J Dermatol 2011;165(2):399-406
<b>EXPRESS</b>	Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. <i>EXPRESS study investigators. Inliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial</i> . Lancet. 2005 Oct; 15–21; 366 (9494): 1367–

	74 Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. <i>Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial.</i> Br J Dermatol. 2006 Jun; 154 (6): 1161–8 Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. <i>Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis.</i> Eur J Dermatol. 2007 Sep–Oct; 17 (5): 381–6. Epub 2007 Aug 2 Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. <i>Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year.</i> J Am Acad Dermatol 2008; 58: 224-31
<b>Feldman 2003</b>	Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. <i>Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost.</i> Expert Opinion on Pharmacotherapy 2003, 4(9): 1525-1533
<b>Heinen-Kammerer 2007</b>	Heinen-Kammerer T., Daniel D., Stratmann L. <i>Cost-effectiveness of psoriasis therapy with etanercept in Germany.</i> J Dtsch Dermatol Ges 2007 Sep; 5(9):762-8
<b>Gordon 2006</b>	Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. <i>Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.</i> Journal of Dermatological Treatment 2006; 17: 9–17
<b>Gospodarevs kaya 2009</b>	Gospodarevs kaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. <i>Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis.</i> Health Technol Assess 2009, 13 Suppl 3: 61-66
<b>Gottlieb 2003</b>	Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N , et al. <i>A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis.</i> Arch Dermatol. 2003 Dec; 139 (12): 1627-32; discussion 1632
<b>Gottlieb 2011</b>	Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, et al. <i>Efficacy and Safety of Briakinumab Versus Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis.</i> Br J Dermatol 2011
<b>Langley 2007</b>	Langley RG. , Gordon KB. <i>Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis.</i> J Drugs Dermatol. 2007 Dec; 6(12): 1205-12
<b>Lloyd 2009</b>	Lloyd A, Reeves P, Conway P, Reynolds A, Baxter G. <i>Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis.</i> Br J Dermatol 2009, 160: 380-386
<b>López 2011</b>	López I.G., Gonzalez C.G.R, Romera I.C., López S.P, <i>Ustekinumab and TNF-inhibitors in the treatment of moderate to severe psoriasis.</i> EJHP, Volume 17, 2011/1, 46-50
<b>Martin 2011</b>	Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B., <i>Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis.</i> , J Dermatolog Treat. 2011 Jun;22(3):138-43. doi: 10.3109/09546634.2010.542800. Epub 2011 Jan 22.
<b>Papp 2005</b>	Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. Etanercept Psoriasis Study Group. <i>A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction.</i> Br J Dermatol 2005 Jun; 152 (6): 1304–12
<b>Papp 2011</b>	Papp K, Crowley J, Ortonne JP, et al. <i>Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy.</i> British Association of Dermatologists 2011, 164, pp434–441
<b>Pearce 2006</b>	Pearce DJ, Nelson AA, Fleischer AB, Ba krishnan R, Feldman SR. <i>The cost-effectiveness and cost of treatment failures associated with systemic psoriasis therapies.</i> Journal of Dermatological Treatment 2006, 17(1): 29-37
<b>Poulin 2009</b>	Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S., <i>Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview,</i> J Cutan Med Surg. 2009 Sep-Oct;13 Suppl 2:S49-57
<b>Schmitt-Rau 2010</b>	Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M., <i>Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis,</i> Dermatology. 2010;221(3):236-42
<b>Strober 2011</b>	Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. <i>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.</i> Br J Dermatol 2011
<b>REVEAL</b>	Menter A, Tying SK, Gordon K i wsp. <i>Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial.</i> J Am Acad Dermatol. 2008 Jan; 58 (1): 106–15. Epub 2007 Oct 23 Revicki DA, Willian MK, Menter A i wsp. <i>Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis.</i> J Dermatolog Treat. 2007; 18 (6): 341–50 Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. <i>Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis.</i> J Am Acad Dermatol 2010; 63(3): 448-56. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, et al. <i>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.</i> Am J Clin Dermatol 2011; 12(1): 51-62
<b>Tying 2006</b>	Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. <i>Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial.</i> Lancet 2006 Jan.; 367 (9504): 29–35
<b>Vena 2010</b>	Vena G, Loconsole F, Mastrandrea V, Buquicchio R, Cassano N. <i>Re-induction may be useful to manage psoriasis relapse during long-term maintenance treatment with infliximab: a retrospective analysis.</i> Dermatologic Therapy, Vol. 23, 2010, 199–202
<b>Fryrear 2004</b>	Fryrear II RS, Wiggins AK, Sanguenza O, Yosipovitch G. <i>Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma of the penis in a patient with psoriasis on etanercept therapy [1].</i> J Am Acad Dermatol 2004; 51(6): 1026
<b>Alcaide 2008</b>	Alcaide AJ, Barrera MV, Habicheyn S, Lopez N, Mendiola MV, Herrera E. <i>Safety of etanercept therapy in a patient with psoriasis, Down's syndrome and concomitant hepatitis C virus infection.</i> J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(12): 1514-6
<b>Ganguly 2009</b>	Ganguly S. <i>Leukemic phase of follicular lymphoma after treatment with etanercept in a patient with psoriasis.</i> Am J Clin Dermatol 2009; 10(2): 125-6
<b>De Simone 2010</b>	De Simone C, Carbone A, Caldarola G. <i>Etanercept therapy for psoriasis in a patient with numerous comorbidities.</i> Am J Clin Dermatol 2010; 11(SUPPL. 1):49-50

<b>Musumeci 2010</b>	Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. Onset of lichen planus during treatment with etanercept. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2010; 11(SUPPL. 1): 55-6
<b>Garcia-Rabasco 2010</b>	Garcia-Rabasco A, Sanchez-Carazo JL, Esteve A. Etanercept and neoplasms. <i>Actas Dermo-Sifiliogr</i> 2010;101(SUPPL. 1): 88-96
<b>Herrera 2010</b>	Herrera E, Alcaide AJ. Intermittent use of etanercept in psoriasis. <i>Actas Dermo-Sifiliogr</i> 2010; 101(SUPPL. 1): 18-25
<b>Cheng 2010</b>	Cheng S, Murphy R: The use of etanercept in children and adolescents with moderate-to-severe plaque psoriasis: A report of three successful cases. <i>Br J Dermatol</i> 2010, 163: 120
<b>Fraga 2011</b>	Fraga NA, Paim MF, Follador I, Ramos AN, Rego VR: Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. <i>An Bras Dermatol</i> 2011, 86: S144-S147
<b>Kress 2006</b>	Kress DW: Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis [4]. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2006, 54: S126-S128
<b>Mazzotta 2011</b>	Mazzotta A, Saraceno R, Esposito M, Chimenti S: Etanercept, childhood and long-term safety: A case of five years treatment. <i>Eur J Dermatol</i> 2011, 21: 776-777
<b>Pappoutsaki 2006</b>	Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S: Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis [3]. <i>Br J Dermatol</i> 2006, 154: 181-183
<b>Ruiz-Villaverde 2009</b>	Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Abalos-Medina G: Adolescent plaque psoriasis: Our experience using etanercept. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009, 23: 976-977
<b>Safa 2007</b>	Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbarot S: Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2007, 56: S19-S20
<b>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</b>	
<b>GUS 2009</b>	Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035. <a href="http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm">http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm</a>
<b>Icen 2009</b>	Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2009 Mar;60(3):394-401.
<b>Łuczowska 2005</b>	Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. <i>Przew Lek</i> 2005;7:38-49
<b>NICE TA180</b>	Costing statement: Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180. Issue date: September 2009. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45509/45509.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45509/45509.pdf</a>
<b>Paller 2008</b>	Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I et al.: Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. <i>New Engl J Med</i> 2008, 358: 241-251.
<b>Parisi 2012</b>	Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. <i>J Invest Dermatol</i> 2012 doi:10.1038/jid.2012.339
<b>Reich 2011</b>	Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej; <i>Dermatologia Kliniczna</i> 2011, 13 (2): 57-68
<b>Reich 2012</b>	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. <i>Br J Dermatol</i> . 2012 Jan;166(1):179-88.
<b>Szepietowski 2011</b>	Szepietowski J, Kaczor M, Pawl k D, Wójc k R, Reich A. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. <i>Dermatologia Kliniczna</i> 2011, 13 (4): 215-228.

## 14. Załączniki

„Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)”; Instytut Arcana Sp. z o.o, Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);

„Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą); Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.);

„Analiza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: październik 2012 r.);

„Etanercept w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) - analiza ekonomiczna” Instytut Arcana Sp. z o.o; Kraków 2012 (data zakończenia analizy: 3 lipca 2012 r.);



██ Enbrel® (etanercept) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu ciężkim, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” wersja 3.1 z 5 grudnia 2012 r. z uzupełnieniem;

- Zal. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla preparatu Enbrel® zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-15967-5/BR/12 (Nr sprawy: R12060902, R12060903, R12060904, R12060905).