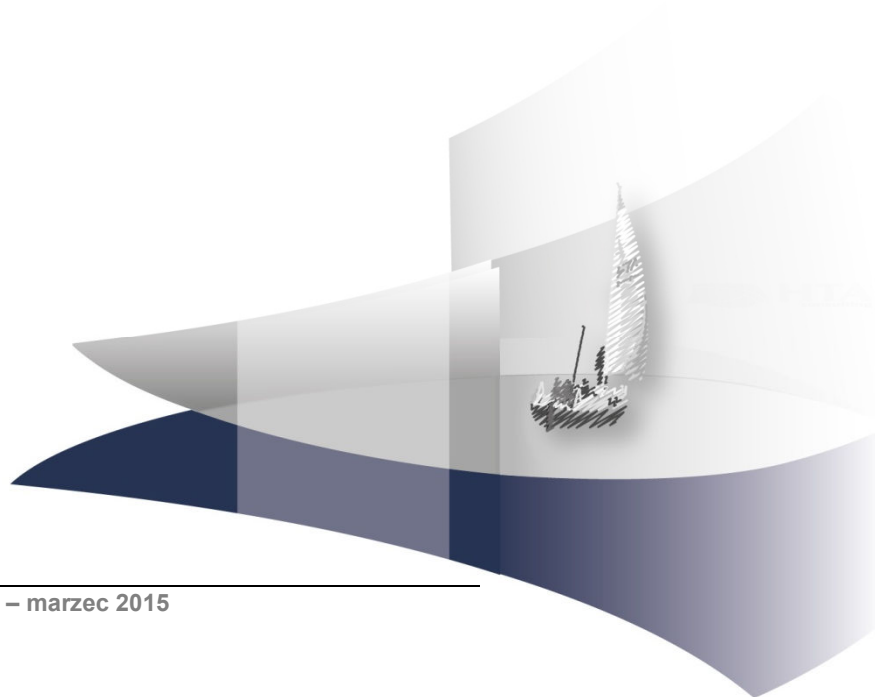


**ANALIZA KLINICZNA Z ELEMENTAMI ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**ADALIMUMAB
W PORÓWNANIU Z INNYMI LEKAMI BIOLOGICZNYMI
W LECZENIU CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30.03.2015 roku

Kierownik projektu: [REDAKTOWANO]

Autorzy:

[REDAKTOWANO]

analiza problemu decyzyjnego, kwalifikacja badań, charakterystyka badań, ocena homogeniczności, obliczenia, formułowanie treści analizy

[REDAKTOWANO]

charakterystyka ocenianych interwencji, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, obliczenia

[REDAKTOWANO]

problem zdrowotny, przeszukanie baz informacji medycznej, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, badania długookresowe, poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANO]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANO]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANO]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	14
1. WSTĘP.....	18
1.1. Cel analizy klinicznej	18
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	18
2. PROBLEM ZDROWOTNY	19
2.1. Definicja	19
2.2. Epidemiologia.....	19
2.3. Etiopatogeneza	20
2.4. Postaci łuszczycy	21
2.5. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia.....	22
2.6. Leczenie.....	23
2.7. Rokowanie i wpływ choroby na jakość życia pacjenta.....	24
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	29
3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej.....	29
3.1.1. Leczenie miejscowe	30
3.1.2. Fototerapia.....	30
3.1.3. Leczenie systemowe klasyczne	31
3.1.4. Leczenie systemowe preparatami biologicznymi	31
3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	33
3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	34
3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	34
3.4. Rekomendacje finansowe	37
3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego	38
3.5.1. Populacja	38
3.5.2. Interwencja.....	40
3.5.3. Komparatory	40
3.5.4. Punkty końcowe	40
3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	41
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	43
4.1. Adalimumab (Humira®)	43

4.2.	Etanercept (Enbrel®)	44
4.3.	Infliksimab (Remsima®, Remicade®, Inflectra®)	46
4.4.	Ustekinumab (Stelara®)	47
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	49
5.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	49
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	49
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	49
5.2.2.	Kryteria wykluczenia	51
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	51
5.3.1.	Przeszukane źródła informacji medycznej	52
5.3.2.	Selekcja odnalezionych publikacji	52
5.4.	Ocena wiarygodności badań	53
5.5.	Ekstrakcja danych	54
5.6.	Analiza statystyczna	54
5.6.1.	Porównanie bezpośrednie	54
5.6.2.	Porównanie pośrednie	55
5.6.3.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	56
5.7.	Ocena siły dowodów naukowych	56
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	57
6.1.	Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	57
6.2.	Charakterystyka badań klinicznych adalimumab vs placebo	58
6.3.	Charakterystyka badań klinicznych etanercept vs placebo	60
6.4.	Charakterystyka badań klinicznych infliksimab vs placebo	62
6.5.	Charakterystyka badań klinicznych ustekinumab vs placebo	64
6.6.	Charakterystyka badania klinicznego ustekinumab vs etanercept	66
6.7.	Charakterystyka badania klinicznego dla porównania różnych schematów dawkowania etanerceptu	67
6.8.	Ocena homogeniczności badań klinicznych do celów porównania pośredniego	68
6.8.1.	Metodyka	68
6.8.2.	Populacja	69
6.8.3.	Komparatory	70
6.8.4.	Punkty końcowe	70
6.8.5.	Ryzyko wyjściowe	71
6.8.6.	Podsumowanie	72
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	80

7.1. Analiza skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo	80
7.1.1. Odpowiedź PASI 75	80
7.1.2. Odpowiedź PASI 50	81
7.1.3. Odpowiedź PASI 90	82
7.1.4. Odpowiedź PASI 100	82
7.1.5. Zmiana wyniku PASI	83
7.1.6. Względna zmiana wyniku PASI	83
7.1.7. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	84
7.1.8. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	85
7.1.9. Zmiana wyniku DLQI	85
7.1.10. Względna zmiana DLQI	86
7.1.11. Zmiana wyniku SF-36	86
7.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo	87
7.2.1. Działania niepożądane ogółem	87
7.2.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem	88
7.2.3. Ciężkie infekcje	89
7.2.4. Wycofanie z badania ogółem	89
7.2.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	90
7.2.6. Zgony	91
7.2.7. Nowotwory	91
7.2.8. Działania niepożądane wątrobowe	92
7.3. Analiza skuteczności dla porównania etanercept vs placebo	94
7.3.1. Odpowiedź PASI75	94
7.3.2. Odpowiedź PASI50	95
7.3.3. Odpowiedź PASI90	96
7.3.4. Odpowiedź PASI 100	97
7.3.5. Zmiana wyniku PASI	98
7.3.6. Względna zmiana PASI	98
7.3.7. Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”	99
7.3.8. Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta”	100
7.3.9. Zmiana DLQI	100
7.3.10. Względna zmiana DLQI	101
7.3.11. Zmiana wyniku SF-36	101
7.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo	102
7.4.1. Działania niepożądane ogółem	102
7.4.2. Ciężkie działania niepożądane	103
7.4.3. Ciężkie infekcje	104

7.4.4.	Wycofanie z badania ogółem	104
7.4.5.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	105
7.4.6.	Zgon.....	106
7.4.7.	Nowotwory	107
7.4.8.	Działania niepożądane wątrobowe	107
7.5.	Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo	108
7.5.1.	Odpowiedź PASI 75	108
7.5.2.	Odpowiedź PASI 50	109
7.5.3.	Odpowiedź PASI 90	110
7.5.4.	Odpowiedź PASI 100	111
7.5.5.	Zmiana wyniku PASI	111
7.5.6.	Względna zmiana wyniku PASI	112
7.5.7.	Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”	112
7.5.8.	Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta”	113
7.5.9.	Zmiana wyniku DLQI	114
7.5.10.	Względna zmiana DLQI	115
7.5.11.	Zmiana wyniku SF-36	115
7.6.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs placebo	117
7.6.1.	Działania niepożądane ogółem	117
7.6.2.	Ciężkie działania niepożądane.....	118
7.6.3.	Ciężkie infekcje	119
7.6.4.	Wycofanie z badania ogółem	119
7.6.5.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	120
7.6.6.	Zgon.....	121
7.6.7.	Nowotwory	122
7.6.8.	Działania niepożądane wątrobowe	122
7.7.	Analiza skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo	124
7.7.1.	Odpowiedź PASI75	124
7.7.2.	Odpowiedź PASI50	124
7.7.3.	Odpowiedź PASI90	125
7.7.4.	Odpowiedź PASI100	125
7.7.5.	Zmiana PASI	126
7.7.6.	Względna zmiana wyniku PASI	126
7.7.7.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	126
7.7.8.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	127
7.7.9.	Zmiana wyniku DLQI.....	127
7.7.10.	Względna zmiana DLQI	128

7.7.11. Zmiana wyniku SF-36	128
7.8. Analiza bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo	129
7.8.1. Działania niepożądane ogółem	130
7.8.2. Ciężkie działania niepożądane.....	130
7.8.3. Ciężkie infekcje	131
7.8.4. Wycofanie z badania ogółem	132
7.8.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	132
7.8.6. Zgony	133
7.8.7. Nowotwory	133
7.8.8. Działania niepożądane wątrobowe	134
7.9. Podsumowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa	135
8. PORÓWNANIE POŚREDNIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH METODĄ MTC	137
8.1. Analiza skuteczności leków biologicznych.....	138
8.1.1. PASI75.....	138
8.1.2. PASI50.....	139
8.1.3. PASI90.....	140
8.1.4. PASI100.....	141
8.1.5. PGA 0 lub 1.....	141
8.1.6. Zmiana jakości życia w skali DLQI.....	142
8.2. Analiza bezpieczeństwa leków biologicznych.....	143
8.2.1. Działania niepożądane ogółem	143
8.2.2. Ciężkie działania niepożądane.....	144
8.2.3. Wycofanie z badania ogółem	145
8.2.4. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	147
8.3. Podsumowanie.....	148
9. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOOKRESOWEJ	151
10. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA ADALIMUMABU W DŁUŻSZYM OKRESIE OBSERWACJI.....	155
11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	159
11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne	159
11.1.1. Adalimumab	159
11.1.2. Etanercept.....	161
11.1.3. Infliksimab	162
11.1.4. Ustekinumab	163
12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	166

13. WNIOSKI KOŃCOWE	173
14. OGRANICZENIA.....	175
15. DYSKUSJA	176
16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	183
17. BIBLIOGRAFIA	184
18. SPIS TABEL	199
19. SPIS RYSUNKÓW	204
20. ANEKS.....	205
20.1. Strategia wyszukiwania.....	205
20.2. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy.....	209
20.3. Wyniki badań klinicznych dotyczących porównań pomiędzy komparatami.....	243
20.3.1. Analiza skuteczności dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	243
20.3.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	247
20.3.3. Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept.....	251
20.3.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs etanercept.....	253
20.4. Analiza dostępności danych dla porównania MTC w zależności od analizowanego punktu końcowego	257
20.5. Wyniki porównania pośredniego - analiza wrażliwości	264
20.6. Metaanalizy	268
20.7. Szczegółowy opis wytycznych praktyki klinicznej.....	324
20.8. Badania w toku.....	326
20.9. Badania pierwotne niezakwalifikowane do dalszej analizy.....	331
20.10. Przeglądy systematyczne wykluczone z analizy	333
20.11. Formularze do ekstrakcji danych z badania	334
20.12. Algorytmy zastosowane w MTC	334
20.12.1. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych dla dychotomicznych punktów końcowych	334
20.12.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla dychotomicznych punktów końcowych	335
20.12.3. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych dla ciągłych punktów końcowych.....	337
20.12.4. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla ciągłych punktów końcowych.....	337

INDEKS SKRÓTÓW

AAD	A amerykańska Akademia Dermatologiczna (<i>American Academy of Dermatology</i>)
ADA	Adalimumab
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
Anty-TNF	Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF) (<i>anti-Tumor Necrosis Factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BAD	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (<i>The British Association of Dermatologists</i>)
bd	Brak danych
BIW	Dwa razy w tygodniu (<i>Biweekly</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
BVDD	Niemiecki Związek Dermatologów (<i>Berufsverband Deutscher Dermatologen</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDA	Kandadyjskie Stowarzyszenie Dermatologiczne (<i>Canadian Dermatology Association</i>)

CDLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci (<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C- reactive protein</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDG	<i>Niemieckie Stowarzyszenie Dermatologiczne</i> (<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>)
DLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOW	Co dwa tygodnie (<i>Every Other Week</i>)
ETA	Etanercept
FACIT	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza (<i>Gamma-glutamyl Transpeptidase</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
ICAM	Cząsteczki adhezji międzykomórkowej (<i>Intracellular Adhesion Molecule</i>)
IQR	Zakres międzykwartyłowy (<i>interquartile range</i>)

IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowej - metoda randomizacji (<i>Interactive Voice Response System</i>)
HLA	Antygen zgodności tkankowej (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
INF	Infliksimab
IS	Wynik istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LD	Niska dawka interwencji (<i>Low Dose</i>)
LFA	Antygen związany z funkcją leukocytów (<i>Lymphocyte Function-associated Antigen</i>)
ŁZS	Łuszczycowe Zapalenie Stawów
mc	Masa ciała
M	Średnia (<i>Mean</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
OW	Raz na tydzień (<i>Once a Week</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>P-value</i>)
PASI	Skala oceny nasilenia łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PASI50/75/90/100	Poprawa PASI co najmniej o 50/75/90/100% w stosunku do wartości wyjściowej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PGA	Ogólna Ocena Stanu Pacjenta z Łuszczycą (<i>Physician's Global Assessment of Psoriasis</i>)
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol Analysis</i>)
PS	Przegląd systematyczny (<i>Systematic Review</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu (<i>Psoralen and Ultraviolet Therapy</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)

RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SADV	Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
s.c.	Podskórne podanie leku (<i>Subcutaneous</i>)
SF-36 (MOS – SF-36)	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNFR	Receptor dla czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI	Kwetsionariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby (<i>Work Productivity and Activity Index</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem placebo oraz aktywnych komparatorów (etanerceptu, infliksimabu, ustekinumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. pacjenci, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi odpowiednio: PASI [■], BSA [■] oraz DLQI [■]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu, lub metody PUVA.

■ Metodyka

Porównanie zostało dokonane na podstawie badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Cochrane Collaboration oraz zgodnie z minimalnymi wymogami dla analiz oceny technologii medycznych określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym Medline, EMBASE, Cochrane Library).

Analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o randomizowane badania kontrolowane (RCT). Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Poszukiwano badań RCT, w których porównywano efektywności adalimumabu z placebo oraz etanerceptem, infliksimabem oraz ustekinumabem w populacji pacjentów ciężką postacią łuszczycy o nasileniu PASI [■], BSA [■] oraz DLQI [■].

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2628 publikacji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 116 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniało 26 badań randomizowanych, które charakteryzowały się umiarkowaną lub wysoką wiarygodnością metodyczną (3–5 punktów w 5-punktowej skali Jadad), jedno badanie oceniono natomiast na 2 pkt. w skali Jadad. W 23 włączonych badaniach RCT porównywano poszczególne leki biologiczne z placebo, do których włączono 7902 pacjentów, z tego 1559 pacjentów uwzględniono w porównaniu adalimumabu z placebo, 2491 etanerceptu z placebo, 1255 w porównaniu infliksimabu z placebo oraz 2597 w porównaniu ustekinumabu z placebo. Spośród trzech pozostałych badań, w jednym oceniano etanercept względem ustekinumabu na próbie 903 pacjentów, natomiast w dwóch pozostałych porównywano dwie różne dawki etanerceptu na próbie 339 pacjentów.

Wyniki analizy skuteczności

Adalimumab

Adalimumab podawany w dawce 40 mg co 2 tygodnie (EOW) w porównaniu z placebo po okresie 12-16 tygodni leczenia istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB=8,64 [4,47; 16,68]; NNT= 2 [2;2]) oraz poprawia jakość życia pacjentów mierzoną w skali DLQI (WMD=-6,53[-7,23; -5,84]).

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (odpowiedź PASI50, PASI90, PASI100, zmiana wyniku PASI, SF-36 CS oraz uzyskanie oceny „czysta” lub „prawie czysta” i „czysta” w skali PGA) stwierdzono również znamiennej różnicę na korzyść adalimumabu.

Etanercept

Etanercept (zarówno 50 mg/tydzień, jak i 100 mg/tydzień) w porównaniu z placebo po 12 tygodniach stosowania istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB=11,31 [6,61; 19,34]; NNT= 4 [3; 4]) dla etanerceptu 50 mg/tydzień i (RB=10,34 [7,61; 14,04]; NNT=3 [3; 3]) dla etanerceptu 100 mg/tydzień). Uzyskany efekt kliniczny jest lepszy dla dawki 100 mg/tydz. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (odpowiedź PASI50, PASI90, względna zmiana wyniku PASI, względna zmiana DLQI oraz uzyskanie oceny „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA) również stwierdzono znamiennej różnicę wyników na korzyść etanerceptu w obu dawkach.

Ustekinumab

Ustekinumab podawany w dawce 45 mg w 0. i 4. tyg, a następnie co 12 tyg. w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB = 13,12 [7,82; 22,02]; NNT=2 [2;2]) oraz poprawia jakość życia w skali DLQI (WMD=-7,26 [-10,50; -4,01]). Analogiczne rezultaty uzyskano również dla porównania wyższej dawki ustekinumabu z placebo zarówno odnośnie PASI75 (RB=19,78 [13,45;29,09]; NNT= 2 [2;2]) oraz DLQI (WMD=-8,53 [-9,23; -7,24]). Ustekinumab, w obu dawkach, okazał się skuteczniejszy od placebo również w odniesieniu do pozostałych parametrów (PASI50, PASI90, zmiana wyniku PASI, SF-36 oraz uzyskanie oceny „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA).

Infliximab

Infliximab podawany w dawce 5 mg/kg mc i.v. (podawany w schemacie 0. 2. i 6. tydzień) w porównaniu z placebo po 10 tygodniach obserwacji istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB=26,45 [15,14; 46,19]; NNT = 2 [2; 2]) oraz istotnie poprawia jakość życia mierzoną w skali DLQI (WMD=-8.81 [-10,17; -7,46]). W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (odpowiedź PASI50, PASI90, PASI100, zmiana wyniku PASI, SF-36 PCS i SF-36 MCS oraz uzyskanie oceny „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA) również stwierdzono znamiennej różnicę na korzyść infliximabu.

Wyniki porównania pośredniego

W porównaniu pośrednim w odniesieniu do PASI75 stwierdzono, że ADA jest znamiennej statystycznie bardziej skuteczny niż ETA w dawce 50 mg/tydz. (OR=2,73 [1,64; 4,56]), nie różni się istotnie statystycznie od ETA w dawce 100 mg/tydz. (OR=1,44 [0,89; 2,30]) oraz UST w dawce 45 mg (OR=0,82 [0,51; 1,31]) oraz UST w dawce 90 mg (OR=0,62 [0,39; 1,01]), natomiast cechuje się nieco niższą skutecznością od INF (OR = 0,24 [0,11; 0,5]).

W odniesieniu do PASI50 nie stwierdzono znamienych różnic między ADA oraz pozostałymi komparatorami z wyjątkiem INF i UST w dawce 90 mg, które charakteryzowały się znamienne wyższą skutecznością, odpowiednio dla ADA vs INF (OR = 0,22 [0,09; 0,55]) i dla ADA vs UST w dawce 90 mg (OR=0,39 [0,18; 0,83]).

W odniesieniu do PASI90 leczenie ADA było skuteczniejsze niż ETA w dawce 50 mg (OR=2,52 [1,14; 5,57]) natomiast mniej skuteczne od INF (OR=0,16 [0,04; 0,62]) oraz UST w dawce 90 mg (OR=0,40 [0,19; 0,83]), nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z ETA w dawce 100 mg oraz UST w dawce 90 mg. ADA cechuje się niższą skutecznością w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z INF (RB=0,24 [0,12; 0,49]) oraz ETA w dawce 50 mg/tydzień (RB=2,97 [1,71; 5,14]).

Analiza jakości życia mierzonej wg DLQI nie wykazała różnic między ADA oraz innymi lekami biologicznymi z wyjątkiem INF, który wykazał wyższą skuteczność (WMD = 2,20 [0,20; 4,20]).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Adalimumab

Stosowanie adalimumabu u pacjentów z łuszczycą przez okres 12–24 tygodni może nieznacznie zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z placebo (różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej; RR=1,07 [0,99; 1,16]). Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,38 [0,63; 3,01]), oraz ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę (RR=0,61 [0,27; 1,36]). Analiza wrażliwości po wykluczeniu badania dla okresu obserwacji 24 tyg., wykazała, że ADA w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przedwczesnego przerwania terapii bez względu na przyczynę w okresie obserwacji od 12–16 tyg. (RR=0,38 [0,25; 0,57], NNT=20 [11; 152]).

Etanercept

Etanercept w dawce 100 mg/tydzień stosowany przez 12 tygodni nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,10 [0,97; 1,24]). Etanercept zarówno w dawce 50 mg/tydzień jak i 100 mg/tydzień nie zwiększa ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,58 [0,22; 1,54] i RR=1,06 [0,45; 2,48] odpowiednio). Zmniejsza natomiast ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę (RR=0,29 [0,16; 0,52]; NNT=11 [7; 19] i RR=0,51 [0,31; 0,83]; NNT=32 [19; 107]).

Ustekinumab

Stosowanie ustekinumabu w dawce 45 mg przez okres 12 tygodni w porównaniu z placebo u pacjentów z łuszczycą zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,09 [1,00; 1,19]), natomiast w przypadku dawki 90 mg nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ustekinumabem a placebo (RR=0,99 [0,90; 1,10]). Stosowanie ustekinumabu w dawce 45 mg jest związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę (RR=0,33 [0,18; 0,58], NNT=32 [22; 64]) oraz z powodu działań niepożądanych (RR=0,27 [0,12; 0,64], NNT = 56 [34; 156]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ustekinumabem w dawce 90 mg a placebo w odniesieniu do ryzyka wycofania z badania niezależnie od przyczyny oraz wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Nie zaobserwowano także różnic między częstością występowania ciężkich działań niepożądanych dla porównania UST w obu dawkach z PLC.

Infliximab

Stosowanie infliximabu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,22 [1,12; 1,34]; NNH=7 [5; 13]), zmniejsza natomiast ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę (RR=0,46 [0,27; 0,80]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między infliximabem a placebo w zakresie częstości wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,56 [0,82; 2,99]). Nie zaobserwowano różnicy między częstością występowania ciężkich działań niepożądanych dla porównania INF vs PLC.

Wyniki porównania pośredniego

W porównaniu pośrednim wykazano, że ADA w porównaniu z INF powoduje istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych (OR=0,65 [0,46; 0,92]), oraz w porównaniu z UST 90 mg zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (OR=3,07 [1,32; 7,12]). Natomiast w porównaniu z pozostałymi komparatorami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych czy wycofania pacjenta z badania niezależnie od przyczyn, a także wycofania z badania z powodu AE. Ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami przeprowadzono analizę wrażliwości po wykluczeniu badań o skrajnie różnym okresie obserwacji, oraz badania z wysokim ryzykiem wyjściowym. Wykazano, że ADA w porównaniu z PLC istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do wycofania z badania niezależnie od przyczyny w badaniach homogenicznych pod względem ryzyka wyjściowego (RR= 0,42 [0,28; 0,64]) oraz w badaniach o zbliżonym okresie obserwacji (RR=0,35 [0,22; 0,54]).

Wnioski końcowe

Adalimumab, etanercept, infliximab i ustekinumab są lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy, które w istotny statystycznie i klinicznie sposób zwiększają odpowiedź PASI oraz poprawiają jakość życia.

Żaden z nich nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich infekcji. Infliximab oraz ustekinumab w dawce 45 mg zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy dla pozostałych leków (adalimumab, etanercept, ustekinumab w dawce 90 mg) nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo w tym zakresie.

Na podstawie porównania pośredniego uwzględniającego wyniki badań krótkoterminowych (od 10 do 24 tygodni) stwierdzono, że adalimumab jest skuteczniejszy od etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień, natomiast nie różni się od etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień oraz od ustekinumabu w dawce 45 mg. Adalimumab cechuje się nieco niższą skutecznością niż infliximab, ale powoduje mniej działań niepożądanych, natomiast w porównaniu z PLC istotnie rzadziej prowadzi do wycofania z badania bez względu na przyczynę.

Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań długoterminowych nie ma możliwości porównania efektywności klinicznej poszczególnych leków względem siebie w horyzoncie czasowym przekraczającym 16 tygodni.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu (ADA) względem placebo (PLC) oraz aktywnych komparatorów: etanerceptu (ETA), infliksimabu (INF) i ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, o nasileniu zmian łuszczycowych w skali PASI [■], BSA [■] oraz DLQI [■], u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. pacjenci, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi odpowiednio: PASI [■], BSA [■] oraz > DLQI [■]), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA
Oceniana interwencja	Adalimumab
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksimab • Etanercept • Ustekinumab
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia zmian łuszczycowych oceniana przy użyciu wskaźników: PASI, BSA, PGA • jakość życia oceniana z użyciem wskaźników DLQI, SF-36 Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • działania niepożądane (ogółem, ciężkie, infekcje, nowotwory, zaburzenia wątrobowe), • utrata z badania, w tym z powodu działań niepożądanych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Łuszczycą (*psoriasis*) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry związaną ze zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Charakteryzuje się obecnością rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych srebrzysto-szarą łuską. [1] Łuszczycą jest chorobą nawrotową, niezakaźną o charakterze dziedzicznym i cechującą się zaburzeniami immunologicznymi. [2]

2.2. Epidemiologia

Łuszczycą jest jedną z najczęstszych chorób skóry [3], dotyka około 1–3% populacji ogólnej, a jej najczęstszą postacią jest łuszczycą plackowata. [4] Częstość występowania choroby zależy od rasy i szerokości geograficznej – populacje zamieszkujące tereny bliżej równika są mniej narażone na rozwój łuszczycy w porównaniu do populacji z krajów położonych w północnych obszarach globu. Najczęściej łuszczycę spotyka się u rasy białej, nieco rzadziej u Azjatów, a najrzadziej u rasy czarnej. [5] Wśród krajów europejskich najwyższą chorobowość wśród osób dorosłych odnotowuje się u mieszkańców Norwegii, Danii, ale także we Włoszech i Francji (Tabela 2). [5]

Tabela 2.
Rozpowszechnienie łuszczycy w Europie [5]

Kraj	Identyfikator badania	Liczba pacjentów w badanej populacji	Wiek	Chorobowość, % [95 % CI]
Dania	Brandrup 1981	3 890	16–99	3,73 [3,13; 4,32]
Norwegia	Kavil 1985	14 677	20–54	4,82 [4,47; 5,17]
	Bo 2008	18 747	30–76	8,50 [8,03; 8,97]
Chorwacja	Barisic-Drusko 1989	6 711	>18	1,21 [0,95; 1,47]
Włochy	Naldi 2004	3 660	≥45	3,10 [2,54; 3,66]
Francja	Wolkenstein 2009	6 887	≥15	5,20 [4,68; 5,72]
UK	O'Neill 1996	58 257	18–64	1,30 [1,21; 1,39]
	Kay 1999	29 348	bd	2,60 [2,47; 2,78]
	Seminara 2011	6 260 029	≥20	2,20 [2,19; 2,21]

Łuszczycą występuje z podobną częstością zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. [1] Choroba może się ujawnić w każdym wieku, przy czym w badaniach epidemiologicznych obserwuje się dwa szczyty zwiększonej zachorowalności: około 39 oraz 50 r.ż. [5]

Częstość występowania łuszczycy w Polsce nie odbiega od średniej wartości światowej. Szacuje się, iż choroba dotkniętych jest od 750 tys. do 1 mln osób, w tym u około 3,5 tys. pacjentów diagnozuje się

ciężką postać choroby. [6] Zgodnie z danymi NFZ zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosi 1–1,5 tys. przypadków/rok, natomiast chorobowość na łuszczycę plackowatą niezależnie od stopnia jej ciężkości szacowana jest na 1–3%, zaś dla postaci umiarkowanych i ciężkich na 1–1,5%. [7]

2.3. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza łuszczycy do tej pory nie jest w pełni poznana, pod uwagę bierze się udział czynników:

- genetycznych, obecnie znanych jest 41 loci związanych z podatnością na tę chorobę [2, 8],
- (auto)immunologicznych, w tym proces niekontrolowanej aktywacji limfocytów T oraz zwiększona aktywność cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF- α) [2, 9, 10],
- środowiskowych, takich jak infekcje, leki, stres, nadwaga, nałóg nikotynowy, czy nadużywanie alkoholu, które mogą działać jako czynnik indukujący wystąpienie choroby [11]

Na udział czynników genetycznych w etiopatogenezie łuszczycy wskazuje m.in. sposób jej dziedziczenia, przy czym należy zauważyć, że jest on niejednakowy dla różnych odmian klinicznych choroby. W przypadku, gdy na łuszczycę choruje oboje rodziców, prawdopodobieństwo zachorowania dziecka wynosi 50%, natomiast gdy chory jest jeden rodzic, prawdopodobieństwo to spada do 16%. [8] U bliźniąt jednojajowych obserwuje się ponad 3-krotnie wyższą zgodność występowania objawów łuszczycy, w porównaniu do bliźniąt dwujajowych – w przypadku, gdy chore jest jedno z bliźniąt dwujajowych, ryzyko wystąpienia łuszczycy u drugiego wynosi około 23%, natomiast w przypadku rozpoznania łuszczycy u jednego z bliźniąt jednojajowych, ryzyko wystąpienia choroby u drugiego z nich rośnie do 72%. [8]

W oparciu o badania epidemiologiczne i genetyczne, wiek zachorowania, obecność określonych antygenów zgodności tkankowej (HLA - *human leukocyte antigen*) oraz przebieg choroby, wyróżnia się dwa typy łuszczycy:

- typ I – tzw. młodzieńczy, najczęstszy, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją genu, występujący w młodym wieku (pierwsze objawy przed 40 r.ż.), o ciężkim, nieregularnym przebiegu, sprzężony z obecnością określonych HLA; postać ta stanowi ok. 75% przypadków łuszczycy zwykłej,
- typ II – tzw. dorosły, pojawia się sporadycznie, z początkiem po 40 r.ż., z ujemnym wywiadem rodzinnym, o przebiegu łagodniejszym, miejscowym oraz słabym związkiem z HLA; postać ta stanowi ok. 25% łuszczycy zwykłej. [11]

Powstawanie zmian łuszczycowych uwarunkowane jest mechanizmami immunologicznymi uzależnionymi od wzajemnej interakcji limfocytów T i keratynocytów. Istnieją dwie teorie rozwoju łuszczycy. W pierwszej zakłada się, że keratynocyty pobudzone przez czynniki zewnętrzne produkują cytokiny aktywujące limfocyty T. Według drugiej teorii istnieje defekt immunologiczny, w wyniku którego pobudzane są keratynocyty do produkcji cytokin. [2] Niezależnie od tego, która teoria jest

bliższa rzeczywistości, bezsprzeczny wydaje się udział cytokin w procesie chorobowym, co stało się podstawą wprowadzenia leków biologicznych w terapii łuszczycy.

Główne mechanizmy patofizjologiczne choroby to hiperprolifерacja naskórka, rozrost naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzenie się komórek zapalnych. [9, 10] W warstwie podstawnej naskórka wzrasta ilość proliferujących keratynocytów, które tracą zdolność do różnicowania się. Prowadzi to do powstawania grubych srebrnawych łusek. Przemiana komórkowa (szybkość wzrostu naskórka) u chorych na łuszczycę jest około 8 razy większa niż u osób zdrowych. [9] W górnej części skóry właściwej dochodzi do rozszerzenia światła naczyń krwionośnych oraz ich proliferacji, czego przejawem jest czerwone zabarwienie blaszek łuszczycowych. [12] W skórze właściwej i naskórku gromadzą się komórki zapalne, zwłaszcza neutrofile i limfocyty T.[2]

2.4. Postaci łuszczycy

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

- **Łuszczycyca zwykła** (*psoriasis vulgaris*) – coraz częściej określana mianem **plackowatej**, jest najczęstszą postacią tego schorzenia [4] Pierwotnym wykwitem łuszczycowym jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczającej się powierzchni. Grudki zlewają się następnie w większe blaszki tworząc ogniska łuszczycowe pokryte srebrzystymi, mocno przylegającymi łuskami, po zdrapaniu których uwidacznia się błyszcząca powierzchnia (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie kropelkowe krwawienie. [9, 11] Zmiany chorobowe mogą lokalizować się w dowolnej okolicy ciała, najczęściej na owłosionej skórze głowy, wyprostnych powierzchniach kończyn, łokci, kolan oraz okolicy łędźwiowo-krzyżowej. Przy większych wykwitach łuszczycy tułów, ramiona i nogi mogą również być pokryte ogniskami chorobowymi. [11] Zmianom skórnyom mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci. [9, 11]
- **Łuszczycyca krostkowa** (*psoriasis pustulosa*) – u chorych pojawiają się zmiany o charakterze rumieniowo-wysiękowym z obecnością drobnych, jałowych, brązowawych krost będących wynikiem gromadzenia się i rozpadu granulocytów wielojądrazstych. Łuszczycyca krostkowa występuje w postaci miejscowej (np. na powierzchni dłoni i stóp) lub uogólnionej, może towarzyszyć łuszczycy zwyczajnej Często towarzyszy cukrzycy i chorobom tarczycy, częściej występuje u kobiet. [2, 11]
- **Łuszczycyca stawowa** (*psoriasis arthropatica*) – seronegatywne zmiany stawowe charakteryzujące się stanem zapalnym powierzchni okołostawowych, prowadzące do obrzęku, bolesności i ograniczenia ruchomości stawów. [2] U 5–30% pacjentów ze zmianami łuszczycowymi stwierdza się występowanie zmian stawowych, a u 10–15% zmiany stawowe pojawiają się zanim jeszcze rozwiną się objawy skórne. [11]
- **Erythrodermia łuszczycowa** (*erythrodermia psoriatica*) – objawia się uogólnionym rumieniem i złuszczeniem się całej powierzchni skóry. [9] Występuje dość rzadko. [1] Rozległe zmiany mogą prowadzić do hipertermii, hypoalbuminemii oraz ciężkiej niewydolności serca. [2]

2.5. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia

Łuszczycę dzieli się również w zależności od nasilenia choroby na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. [13, 14] Zgodnie z konsensusem ekspertów w dziedzinie dermatologii, w ocenie stopnia nasilenia procesu łuszczycowego zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami:

- **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*) - skala oceny nasilenia łuszczycy,
- **BSA** (*Body Surface Area*) - indeks pozwalający na obliczenie procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę,
- **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*) - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych. [14]

Wskaźnik PASI obliczany jest przez lekarza na podstawie oceny stopnia zaawansowania rumienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych oraz powierzchni obszaru dotkniętego łuszczycą. Przyjmuje on wartość w granicach od 0 do 72 pkt, gdzie wyższy wynik wskazuje na bardziej zaawansowaną postać choroby. [15] Ocena skuteczności leczenia przedstawiana jest natomiast w formie procentowej redukcji wyjściowego wyniku PASI np. o 50%, 75% lub 90%, i oznaczana jest odpowiednio jako PASI50, PASI75 lub PASI90. Wskaźnik PASI75, uznawany za podstawowe kryterium sukcesu leczenia łuszczycy, oznacza 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych. [14]

Wskaźnik BSA jest to procentowy wskaźnik powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (0–100%). Obliczany jest przez lekarza wg zasady dziewięciu, wg której każda z określonych części ciała odpowiada w przybliżeniu 9% jego powierzchni, przy czym zasadę tę można stosować u dorosłych. [16, 17]

Skala DLQI pozwala na subiektywną ocenę wpływu zmian skórnych i ich leczenia na jakość życia. [18] Ma postać 10-punktowego kwestionariusza, na podstawie którego oceniane są takie obszary życia pacjenta jak: objawy i związane z nimi odczucia, aktywność codzienna, wypoczynek, praca i szkoła, relacje osobiste oraz leczenie. Wynik, mieszący się w zakresie od 0 do 30, pozwala określić wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjenta, a im wyższa jego wartość, tym większy wpływ choroby. [15] Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą, uważa się zmianę o co najmniej 3,2 punkta. [19]

Jako łuszczycę łagodną traktuje się przypadki choroby, w których PASI wynosi ≤ 10 punktów, BSA $\leq 10\%$ oraz DLQI ≤ 10 punktów, natomiast jeśli wynik PASI i/lub BSA oraz DLQI wynosi > 10 , wtedy u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę o postaci umiarkowanej do ciężkiej. [14] Na ogół łuszczycyca o nasileniu przekraczającym 10 punktów w skali PASI i/lub BSA stanowi przyczynę dużego obniżenia jakości życia pacjentów. [4, 13] Obecnie nie przyjęto kryteriów obiektywnych dla rozróżnienia łuszczycy umiarkowanej od ciężkiej. [4, 13]

2.6. Leczenie

Podejście terapeutyczne w leczeniu łuszczycy zależy od nasilenia choroby. Trzy główne strategie leczenia stosowane w przypadkach łuszczycy to:

- leczenie miejscowe,
- fototerapia i fotochemioterapia,
- leczenie systemowe (w tym leki biologiczne). [4, 13, 20]

U około 70–80% pacjentów z łuszczycą zwyczajną o niewielkim, bądź średnim stopniu nasilenia, wystarczające jest leczenie miejscowe. [21] W przypadku rozległej postaci łuszczycy o średnim i ciężkim stopniu nasilenia, odpornej na leczenie miejscowe, stosowane są: fototerapia, leczenie systemowe, bądź kombinacja obu tych terapii. [2]

Leczenie miejscowe

Głównym zadaniem leczenia miejscowego jest usunięcie łusek, a następnie zahamowanie nadmiernej proliferacji naskórka. W celu usunięcia złuszczonego naskórka stosuje się maści zawierające kwas salicylowy lub mocznik, a następnie leki o działaniu antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym, takie jak: ditranol, dziegieć, kortykosteroidy, tazaroten i pochodne witaminy D3. [2]

Fototerapia i fotochemioterapia

Fototerapia obejmuje naświetlanie skóry promieniowaniem UVB o długości fali 311 nm (terapia wąskopasmowa) lub od 280 do 350 nm (terapia szerokopasmowa, obarczona większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych). W celu osiągnięcia większego efektu terapeutycznego fototerapia kojarzona jest z dziegciami i cygnoliną, a także z analogami witaminy D3. [2] Fotochemioterapia polega natomiast na podaniu choremu leku fototoksycznego, na ogół psolarenowi (doustnie lub w formie kąpieli), i naświetlaniu skóry promieniami UVA (metoda PUVA). [20] Korzystne efekty można uzyskać również stosując fototerapię UVA w skojarzeniu z retinoidami (Re-PUVA). [4] Zabiegi fototerapii mogą powodować szereg działań niepożądanych, m.in. powikłania oczne, przebarwienia i świąd skóry czy indukcję procesu karcinogenezy skóry. [4]

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe stosuje się w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie miejscowe i fototerapię, w przypadkach łuszczycy obejmującej ponad 10–15% powierzchni ciała, w ciężkich zapalnych postaciach łuszczycy (uogólniona łuszczycza krostkowa, erythrodermia) oraz w przypadku ograniczenia sprawności fizycznej (łuszczycza stawowa, łuszczycza stóp i dłoni). [4, 11, 20] W leczeniu systemowym wykorzystuje się retinoidy (syntetyczne analogi witaminy A) oraz preparaty o działaniu immunosupresyjnym (m.in. cyklosporynę, fumarany, metotreksat, hydroksymocznik). [4] Mimo że większość metod leczenia jest względnie efektywna w krótkoterminowej terapii systemowej, długotrwała kontrola rozwoju choroby jest trudna do osiągnięcia z uwagi na działania niepożądane

występujące podczas przewlekłego stosowania środków terapeutycznych (hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, teratogenność, nowotwory). Te ograniczenia, wraz z rozwijającą się wiedzą dotyczącą immunopatogenezy łuszczycy, przyczyniły się do rozwoju nowej strategii ogólnego leczenia tej choroby, jaką jest zastosowanie biologicznych leków immunomodulujących. [4, 9]

Biologiczne leki immunomodulujące to peptydy lub białka będące wynikiem rekombinacji DNA lub pochodzące z żywych komórek, podawane za pomocą iniekcji podskórnych lub wlewów dożylnych. [22]

Pod względem budowy i pochodzenia, od których zależy ich nomenklatura, leki te mogą być:

- przeciwciałami monoklonalnymi chimerycznymi („-ksymab”): infliksimab,
- przeciwciałami monoklonalnymi humanizowanymi („-zumab”) lub ludzkimi („-umab”): adalimumab, ustekinumab
- białkami fuzyjnymi („-cept”): alefacept, etanercept, onercept. [22]

Mechanizm działania leków biologicznych polega na:

- neutralizacji rozpuszczalnej i związanej formy TNF- α , indukując apoptozę komórek wykazujących ekspresję tej cytokiny (infliksymab, adalimumab),
- neutralizacji rozpuszczalnej puli TNF- α i neutralizacji limfotoksyny α (etanercept),
- blokowaniu podjednostki p40 dla II-12/II-23 (ustekinumab),
- hamowaniu połączenia antygeny CD11a na powierzchni limfocytów T z cząsteczką adhezyjną ICAM-1 (efalizumab),
- blokowanie połączenia cząsteczki LFA-3 z CD2, co hamuje aktywację komórek T i dalsze procesy immunologiczne (alefacept). [9, 22]

Leki biologiczne, oddziałujące bezpośrednio na limfocyty, nie są dostępne w Polsce - efalizumab wycofano ze względu na ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii wieloogniskowej, alefacept nie uzyskał rejestracji w UE ze względu na brak wystarczającej skuteczności w leczeniu łuszczycy. [2]

Ponieważ leki immunomodulujące osłabiają odpowiedź immunologiczną nie należy ich stosować w przebiegu poważnych infekcji, np. gruźlicy, wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C, HIV, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym oraz jednocześnie z żywymi szczepionkami. [4, 22]

2.7. Rokowanie i wpływ choroby na jakość życia pacjenta

Łuszczycyca jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg jest zmienny, a nasilenia nawrotów, lokalizacji wykwitów jak i czasu remisji łuszczycy nie da się przewidzieć. [9, 11]

Łuszczycyca typu I (młodzieńcza, związana z obecnością HLA, patrz Rozdz. 2.3) charakteryzuje się cięższym przebiegiem w porównaniu do typu II, pacjenci trudniej reagują na leczenie, częściej występują u nich nawroty choroby i uogólnianie się zmian skórnych. [9]

Łuszczycyca, chociaż rzadko stanowi zagrożenie dla życia, może doprowadzić do inwalidztwa fizycznego, a w jej bardzo ciężkich postaciach, nawet do zgonu na skutek uogólnionej infekcji organizmu lub powikłań sercowo-naczyniowych. [9, 23] U pacjentów cierpiących z powodu łuszczycy wzrasta ryzyko rozwoju cukrzycy, otyłości, hiperlipidemii, chorób niedokrwiennych serca, przewlekłej choroby płuc, łagodnych chorób wątroby, choroby wrzodowej, choroby naczyń obwodowych, chorób nerek, chorób reumatologicznych, miażdżycy a także schorzeń psychiatrycznych. [23–25] Łuszczycyca może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca, zwłaszcza jej ciężka postać u młodych pacjentów. [26] Wśród chorych na łuszczycę obserwuje się również większą częstość występowania nowotworów złośliwych, w tym nieczerniakowych raków skóry, będących efektem foto(chemio)terapii. [23] Średni czas życia osób z tym schorzeniem jest krótszy od populacji ogólnej średnio o 10 lat, a w przypadku osób chorujących od dzieciństwa, nawet o 20 lat. [27] (Tabela 3)

Łuszczycyca jest chorobą o negatywnym wpływie na jakość życia. W prowadzonych na całym świecie badaniach stwierdza się, iż pacjenci z łuszczycą mają znamienne niższe wskaźniki jakości życia niż osoby z populacji ogólnej. [28–31] Pacjenci przeżywają silne negatywne emocje związane z wyglądem zmienionej chorobowo skóry, dotyczy to przede wszystkim odczucia posiadania skazy, poczucia winy i wstydu. [9] Zachowanie osób postronnych (strach, wstręt) może powodować poczucie odrzucenia i stygmatyzacji, co z kolei oddziałuje na ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie w społeczeństwie i jakość życia. [32] Łuszczycyca znacznie wpływa na życie rodzinne, społeczne i pracę zawodową osoby chorej. Zaobserwowano, że u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, choroba w większym stopniu ogranicza zdolność do podjęcia pracy i efektywność podczas jej wykonywania. [33] Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają kontakty międzyludzkie, aktywność seksualną [23] oraz częściej nadużywają alkoholu. [25] Łuszczycyca znacznie pogarsza nie tylko ogólne samopoczucie pacjentów, ale także znacznie obniża jakość życia osób współzamieszkujących z osobą chorą. [34] Wpływ tej choroby na jakość życia jest porównywalny do obserwowanego w schorzeniach takich jak zawał serca, depresja czy nowotwory. [23, 30] (Tabela 3)

Mimo postępów w lecznictwie i farmakologii, łuszczycyca nadal pozostaje chorobą, której terapia doprowadza jedynie do remisji zmian chorobowych i musi być prowadzona do końca życia. [27] Właściwe postępowanie może jednak w znacznej części przypadków zahamować postęp choroby i poprawić jakość życia pacjentów. [14]

Tabela 3.
Wpływ łuszczycy na powikłania późne, funkcjonowanie oraz jakość życia pacjentów z łuszczycą

Badanie [Ref]	Populacja z łuszczycą			Nk	Kraj	Typ badania	Wnioski
	Postać łuszczycy	Nb	Definicja				
Augustin 2008 [33]	Ciężka	260	PASI >20	74 987	Niemcy	przekrojowe	Łuszczycy znacznie obniża jakość życia pacjentów i upośledza codzienne funkcjonowanie. U pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, choroba w wysokim stopniu ogranicza zdolność do podjęcia pracy i efektywność podczas jej wykonywania, w porównaniu do populacji ogólnej oraz do pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby.
	Umiarkowana	395	PASI 11–20				
	Łagodna	686	PASI ≤10				
Cohen 2008a [35]	Bd	16 851	Pacjenci zdiagnozowani wg danych w kartotece medycznej	74 987	Izrael	kliniczno-kontrolne	U osób z łuszczycą zaobserwowano większą częstość występowania cukrzycy w porównaniu do populacji ogólnej (OR = 1,58 [1,49; 1,68], p <0,001).
Cohen 2008b [36]	Bd	16 851	Pacjenci zdiagnozowani wg danych w kartotece medycznej	48 681	Izrael	kliniczno-kontrolne	Większa częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, choroby niedokrwiennej serca oraz hiperlipidemii w porównaniu do populacji ogólnej (dla każdej choroby p <0,001).
Darjani 2014 [28]	Łagodna/ umiarkowana/ ciężka	55	PASI 2–56,7 <u>Średnie PASI</u> : 5,4 (6,7)	55	Iran	przekrojowe	Łuszczycy w znaczący sposób wpływa na jakość życia pacjenta niezależnie od stopnia jej nasilenia w skali PASI.
Gelfand 2007 [37]	Ciężka	3 951	Pacjenci uprzednio leczeni terapią systemową	15 075	Wielka Brytania	kohortowe	Ciężkie postacie łuszczycy są związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną (HR=1,5 [1,3; 1,7]) podczas gdy dla łagodnej postaci łuszczycy nie zaobserwowano korelacji (HR=1,0 [0,97; 1,02]). Mężczyźni z ciężką postacią łuszczycy umierają średnio 3,5 roku wcześniej, a kobiety 4,4 lata wcześniej (p <0,001).
	Łagodna	133568	Pacjenci uprzednio nie leczeni terapią systemową				

Badanie [Ref]	Populacja z łuszczycą			Nk	Kraj	Typ badania	Wnioski
	Postać łuszczycy	Nb	Definicja				
Gelfand 2006 [26]	Łagodna	127139	Pacjenci zdiagnozowani wg danych w kartotece medycznej, u których wykluczono ciężką postać choroby	556 996	Wielka Brytania	kohortowe	U pacjentów z łuszczycą zaobserwowano zwiększone ryzyko występowania zawału serca w porównaniu do grupy kontrolnej (pacjenci bez łuszczycy), najwyższe ryzyko raportowano u chorych z ciężką postacią (HR = 1,43 [1,18; 1,72]). Łuszczycza może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca, zwłaszcza jej ciężka postać u młodych pacjentów (pacjent 30-letni z ciężką postacią, RR = 3,10 [1,98; 4; 86] vs pacjent 60-letni z ciężką postacią RR = 1,36 [1,14; 1;36]).
	Ciężka	3 837	Pacjenci uprzednio leczeni ^a				
Gulliver 2008 [25]	bd	bd	bd	x	Europa, USA	opracowanie wtórne ^b	Częściej u osób chorych w porównaniu do populacji ogólnej występują: zapalenie choroby jelit, w tym głównie choroby Crohna, zapalne choroby stawów, otyłość, dyslipidemia, cukrzyca typu II, miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, schorzenia psychiatryczne. Pacjenci chorzy na łuszczycę częściej nadużywają alkoholu.
Hrehorów 2007 [31]	bd	102	Pacjenci hospitalizowani z powodu łuszczycy	x	Polska	obserwacyjne	Łuszczycza wywiera negatywny wpływ na jakość życia pacjentów oraz może stanowić znaczący problem psychologiczny dla dotkniętych nią chorych. Stwierdzono, iż czynnikami istotnie negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą były: obecność świądu (DLQI 12,3±7,0 vs 6,5±6,8; p=0,01) zgłaszana potrzeba wsparcia psychologicznego (średnia DLQI 15,0±8,0 vs. 10,6±6,6; p<0,01).
Martinez-Garcia 2014 [34]	bd	34	PASI >5 i/lub łuszczycza narządów płciowych i/lub ciężka postać łuszczycy owłosionej skóry głowy. Średnie PASI: 9,15 (7,55)	49 ^c / 47 ^d	Hiszpania	obserwacyjne	Łuszczycza znacznie pogarsza ogólne samopoczucie pacjentów i osób z nimi zamieszkujących (88% doświadczyło pogorszenia jakości życia). Wynik testu oceniający jakość życia osób współzamieszkujących był w sposób znaczący zależny od wyniku DLQI pacjentów (p <0,001). Poziomy lęku i depresji nie różniły się między populacją osób chorych oraz osób współzamieszkujących, ale były znacząco wyższe w porównaniu do osób zdrowych (p <0,001). Zaobserwowano pozytywną korelację między poziomem lęku osób współzamieszkujących i nasileniem choroby u osób chorych (wyższe PASI).
Petit 2014 [32]	bd	bd	bd	x	USA, Niemcy, Kanada, Wielka Brytania, Polska, Brazylia, Indie	opracowanie wtórne ^b	Poczucie stygmatyzacji pacjentów z łuszczycą jest duże. U chorych zaobserwowano obniżone poczucie własnej wartości, niepokój, depresję i myśli samobójcze oraz podwyższoną zachorowalność psychologiczną i wrażliwość społeczną, 81% chorych wstydzi się widocznych objawów łuszczycy, a co trzeci pacjent cierpi z powodu nadmiernie nasilonego zmartwienia i lęku. Pacjenci mają utrudniony udział w życiu społecznym, zawodowym i rodzinnym ze względu na łuszczycowe zmiany skórne.

Badanie [Ref]	Populacja z łuszczycą			Nk	Kraj	Typ badania	Wnioski
	Postać łuszczycy	Nb	Definicja				
Wahl 2000 [29]	Pacjenci z łuszczycą	283	Pacjenci, którzy byli leczeni z powodu łuszczycy w okresie 5 miesięcy	2323	Norwegia	obserwacyjne	Pacjenci z łuszczycą raportują gorszą jakość życia w porównaniu do populacji ogólnej (p <0,001 dla każdej z ocenianych domen w kwestionariuszu SF-36).
Yeung 2013 [24]	Ciężka	1 081	>10% BSA	90 350	Wielka Brytania	przekrojowe	Znamiennie statystycznie częściej u osób chorych w porównaniu do populacji ogólnej występują:
	Umiarkowana	3 122	3–10% BSA				<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba płuc (OR = 1,08 [1,02; 1,15]), • cukrzyca (OR = 1,22 [1,11; 1,35]), • łagodne choroby wątroby (OR = 1,41 [1,12; 1,76]), • zawał mięśnia sercowego (OR = 1,34 [1,07; 1,69]) • choroba wrzodowa (OR = 1,27 [1,03; 1,58]), • choroba naczyń obwodowych (OR = 1,38 [1,07; 1,77]), • choroby nerek (OR = 1,28 [1,11; 1,48]), • choroby reumatologiczne. (OR = 2,04 [1,71; 2,47].
	Łagodna	4 523	≤2% BSA				Istnieje istotna zależność między stopniem ciężkości choroby a częstością występowania każdej z wyżej wymienionych chorób współistniejących (dla każdej choroby p <0,05).

Nb - Grupa badana (pacjenci z łuszczycą)

Nk - Grupa kontrolna (pacjenci bez łuszczycy)

a) Pacjenci którym przydzielono kod w systemie OXMIS (Oxford Medical Information System) potwierdzający ciężką postać choroby (m.in. wcześniej leczeni psoralenem, metotreksatem, cyklosporyną, etretynatem, acytretyną, hydroksymocznikiem, mykofenolem, fototerapią);

b) Przegląd niesystematyczny badań obserwacyjnych;

c) Osoby współzamieszkujące z pacjentem;

d) Osoby zdrowe.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano łącznie 9 wytycznych zawierających rekomendacje terapeutyczne wraz z ich uaktualnieniami w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne)	Postępowanie w łuszczycy dorosłych i dzieci	2010, 2012, 2014	[4, 13, 22]
Wytyczne zagraniczne			
AAD (<i>American Academy of Dermatology</i>)	Zalecenia terapeutyczne w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów dorosłych i dzieci	2008–2011	[38–43]
EADV (<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>)	Leczenie systemowe w łuszczycy	2009	[44]
BAD (<i>The British Association of Dermatologists</i>)	Leczenie biologiczne w łuszczycy dorosłych i dzieci	2009	[45]
CDA (<i>Canadian Dermatology Association</i>)	Postępowanie w łuszczycy plackowatej	2009	[46]
SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	Postępowanie w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów dorosłych	2010	[47]
DDG/BVDD (<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen</i>)	Postępowanie w łuszczycy plackowatej dorosłych	2012	[48]
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Postępowanie w łuszczycy plackowatej	2012	[49]
SADV (<i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology</i>)	Leczenie biologiczne w łuszczycy dorosłych i dzieci	2013	[50]

3.1.1. Leczenie miejscowe

W leczeniu zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie przede wszystkim leczenia miejscowego. [13, 40, 46–49] Jako leki pierwszego rzutu wymienia się glikokortykosteroidy (do stosowania w krótkim okresie czasu) i/lub pochodne witaminy D₃ (przeznaczone do długotrwałej terapii). Jednocześnie wskazuje się na synergistyczne działanie obu grup leków i możliwość stosowania preparatów złożonych. Wszystkie z odnalezionych dokumentów, wskazują także, iż długotrwałe stosowanie miejscowe glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trwałych powikłań o charakterze miejscowym m.in. atrofii skóry. [13, 40, 46–49]

W przypadku, gdy wyniki leczenia są niewystarczające lub istnieją przeciwwskazania do zastosowania w/w preparatów rekomenduje się zastosowanie glikokortykosteroidów o dużej i bardzo dużej sile działania (tylko do terapii krótkotrwałej), pochodnych witaminy A (tazaroten), dziegci lub ditranolu. [13, 40, 46–49]

Leczenie miejscowe wybranych partii ciała powinno być stosowane także u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej, jako leczenie uzupełniające lub w przypadku doleczenia resztkowych zmian łuszczycowych po przebytych leczeniu ogólnym. [13, 40, 46–49]

3.1.2. Fototerapia

W sytuacji, gdy nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają skierowanie pacjenta na fototerapię. [4, 42, 46–49] Fototerapia wskazana jest u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy [4, 48], szczególnie w sytuacji zajęcia dużej powierzchni ciała. [4, 46, 48]

Spośród dostępnych form fototerapii w pierwszej linii należy stosować fototerapię wąskozakresową UVB 311 nm. [47–49] Według wytycznych SIGN, NICE oraz DDG/BVDD w przypadku braku oczekiwanej odpowiedzi, pacjenta można skierować w drugim rzucie leczenia fototerapią na fotochemioterapię (PUVA) z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych fotouczulaczy tj. psoralenów. [47–49] Pozostałe wytyczne (PTD, AAD, CDA) nie wskazują preferowanej kolejności stosowania dostępnych zabiegów fototerapii, co więcej dopuszczają także stosowanie starszej technologii, tj. szerokozakresowego UVB. [4, 42, 46]

Wszystkie dokumenty podkreślają, iż w trakcie kwalifikowania do fototerapii konieczne jest uwzględnienie obecnie przyjmowanych leków przez pacjenta, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji fototoksycznych i/lub fotoalergiczných. [4, 42, 46–49] Zabiegi fototerapii należy zakończyć po uzyskaniu remisji klinicznej [4, 46], nie należy także, w związku z ryzykiem wystąpienia powikłań późnych, stosować tej formy terapii długoterminowo. [4, 42, 46, 48]

W celu wzmocnienia efektu fototerapii po zabiegu zaleca się zastosowanie leków działających miejscowo – głównie pochodnych witaminy D₃. [4, 42, 48, 49]

Ze względu na brak wiarygodnych danych naukowych stosowanie fototerapii wraz z leczeniem ogólnoustrojowym nie jest rekomendowane, za wyjątkiem leczenia skojarzonego PUVA z acytretyną (RePUVA). [4, 42, 46]

3.1.3. Leczenie systemowe klasyczne

U pacjentów z chorobą o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, a szczególnie u chorych ze znacznie obniżoną jakością życia, w przypadku, gdy łuszczycyca nie może być kontrolowana za pomocą leczenia miejscowego i/lub fototerapii rekomenduje się wprowadzenie terapii ogólnoustrojowej z zastosowaniem leków klasycznych tj. cyklosporyny, metotreksatu oraz acytretyny. [4, 41, 44, 46–49]

Część wytycznych, rekomenduje zastosowanie metotreksatu jako systemowego leku pierwszego rzutu, który przeznaczony jest do długotrwałego stosowania [4, 41, 44, 46–49], szczególnie u pacjentów cierpiących dodatkowo na łuszczycowe zapalenie stawów [4, 41, 47, 48]. Wraz z metotreksatem wytyczne zalecają suplementację kwasu foliowego, w celu ochrony przed toksycznym wpływem metotreksatu na szpik kostny, przewód pokarmowy i wątrobę. [4, 41, 46, 48] Cyklosporyna, zalecana jest do krótkotrwałego, najczęściej interwencyjnego leczenia łuszczycy, szczególnie w przypadku nagłych zaostrzeń, może być rozważana również jako opcja leczenia systemowego u kobiet ciężarnych. [4, 41, 44, 46–49] Długoterminowe (> 1–2 lat) przyjmowanie cyklosporyny możliwe jest tylko po dokładnym rozważeniu stosunku oczekiwanych korzyści do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, rozwój nowotworów skóry. [4, 41, 44, 46–49] Acytretyna powinna być stosowana tylko w sytuacjach wyjątkowych (pacjenci z koinfekcją HIV) lub w przypadku, gdy metotreksat i cyklosporyna nie dają oczekiwanego efektu klinicznego. [4, 41, 44, 46, 47, 49] Zaleca się stosowanie acytretyny w skojarzeniu z fototerapią (rePUVA) lub z intensywnym leczeniem miejscowym. [4, 41, 44, 46, 47, 49] Wytyczne DDG/BVDD nie rekomendują podawania acytretyny jako monoterapii. [48]

Polskie wytyczne, w terapii łuszczycy, nie rekomendują do rutynowego stosowania pochodnych kwasu fumarowego, hydroksymocznika oraz azatiopryny. [4] W opinii AAD, EADV, DDG/BVDD oraz SIGN pochodne kwasu fumarowego mogą natomiast stanowić alternatywę w przypadku niepowodzenia leczenia innymi klasycznymi lekami ogólnoustrojowymi, zaś wytyczne AAD oraz SIGN dopuszczają także możliwość stosowania hydroksymocznika. [41, 44, 47, 48]

3.1.4. Leczenie systemowe preparatami biologicznymi

Zgodnie z wszystkimi europejskimi wytycznymi terapia preparatami biologicznymi zalecana jest w III linii leczenia łuszczycy. [4, 22, 44, 45, 47–50] Do terapii powinni zostać zakwalifikowani pacjenci z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem różnych metod klasycznej terapii systemowej, w tym metotreksatu oraz cyklosporyny i/lub PUVA. [4, 22, 44, 45, 47–50] Polskie wytyczne PTD precyzują, iż leczenie biologiczne może zostać wdrożone w przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch różnych metod leczenia

systemowego (PUVA, cyklosporyna, metotrekstat, acytretyna). [4] Wytyczne amerykańskie i kanadyjskie dopuszczają natomiast zastosowanie leczenia biologicznego już w I linii leczenia systemowego. [38, 46] Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają leczenie biologiczne w przypadku, gdy tradycyjne leczenie systemowe nie jest możliwe z uwagi na brak tolerancji, działania niepożądane lub schorzenia współistniejące. [4, 22, 38, 44–50] W 4 opracowaniach (PTD, BAD, NICE, SADV) podano kryteria ciężkości choroby, które kwalifikują pacjenta do leczenia biologicznego (Tabela 5). [4, 45, 49, 50]

Tabela 5.
Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia biologicznego ze względu na stopień ciężkości choroby wg wytycznych praktyki klinicznej

Kryterium	Wytyczne			
	PTD	BAD	NICE	SADV
Stopień ciężkości choroby	PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt		<u>ADA, ETA, UST:</u> PASI > 10 pkt oraz DLQI > 10 pkt <u>INF:</u> PASI > 20 pkt oraz DLQI > 18pkt	BSA ≥ 5-10%, PASI ≥ 10 pkt oraz DLQI > 10

Aktualnie w leczeniu biologicznym chorych na łuszczycę dostępne są: adalimumab, etanercept, infliksimab (inhibitory TNF- α) oraz ustekinumab (inhibitor szlaku interleukiny 12/23). [4, 45, 47–50] Chociaż żadne z wytycznych nie rekomendują konkretnego preparatu do inicjacji leczenia biologicznego, większość z nich przedstawia wskazówki, jakimi powinien kierować się lekarz podczas wyboru leczenia. Wytyczne PTD, AAD i SADV szeregują preparaty, wskazując jednocześnie, iż infliksimab cechuje się największą skutecznością, w porównaniu do ustekinumabu, adalimabu i dalej etanerceptu. [4, 38, 50] Wytyczne EADV i BAD wskazują, iż u pacjentów, u których choroba wymaga podania leku o szybkim działaniu należy zastosować infliksymab. [44, 45] Ustekinumab, wg BAD, należy zastosować po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF- α lub w przypadku niemożliwości ich zastosowania. [45] Wytyczne NICE natomiast zalecają podanie infliksymabu w przypadku bardzo ciężkiej postaci łuszczycy (definiowanej jako PASI \geq 20 oraz DLQI \geq 18), podczas gdy zastosowanie pozostałych preparatów zaleca się w przypadku, gdy PASI \geq 10 oraz DLQI > 10. [49] Wytyczne SADV dodatkowo zwracają szczególną uwagę na konieczność indywidualnego podejścia lekarza do pacjenta w czasie wyboru terapii lekami biologicznymi. W tym kontekście uwzględnić należy nie tylko stosunek korzyści do ryzyka, ale także ryzyko niepowodzenia, drogę i częstość podawania leków, tryb życia pacjenta oraz koszty. [50]

W przypadku nieskuteczności jednej z terapii można: zwiększyć dawkowanie lub częstość przyjmowania preparatu, włączyć leczenie skojarzone (etanercept lub infliksymab z metotreksatem, leczenie miejscowe) lub zmienić lek biologiczny na inny (można zastosować inny lek z tej samej grupy). [4, 38, 45, 48, 50]

Szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia biologicznego zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 20.7)

3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce z zakresu leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej za pomocą preparatów biologicznych przedstawiono w oparciu o dane zaprezentowane przez prof. Witolda Owczarka w czasie 5 posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy dnia 24.09.2014 roku. [51]

W pierwszym roku obowiązywania programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, terapii poddano łącznie 318 pacjentów. Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej rozpatrywał pozytywnie średnio 20 wniosków miesięcznie. W sumie 95 pacjentów nie zostało zakwalifikowanych do leczenia, z czego w przypadku 7 nie było spełnione kryterium ciężkości PASI > 18. Czternaście osób zostało ponownie zakwalifikowanych do programu po stwierdzeniu nawrotu choroby. Na dzień 24 września 2014 roku programem objętych było 196 dorosłych, w tym 86 pacjentów przyjmowało ADA, zaś 110 UST¹. [51]

Spośród wszystkich osób poddanych terapii w ramach PL, poprawy nie uzyskano u 9 pacjentów, 3 pacjentów zmarło, z czego jeden zgon powiązano z otrzymywanym leczeniem (ropne zapalenie płuc z trombocytopenią po zastosowaniu UST). W opinii ekspertów, dane dotyczące skuteczności wskazują na dużą korzyść pacjentów objętych terapią w ramach PL (Tabela 6). [51]

Tabela 6.
Średnia zmiana nasilenia zmian łuszczycowych oraz jakości życia wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy objętych PL

Ustekinumab [OI: 40 tyg.]	
Zmiana PASI	24,85 → 3,47
Zmiana BSA	41% → 6,93%
Zmiana DLQI	20,84 → 4,42
Adalimumab [OI: 28 tyg.]	
Zmiana PASI	23,48 → 2,1%
Zmiana BSA	45% → 2,1%
Zmiana DLQI	22,1 → 1,5

Wartości średnie, nie podano liczby pacjentów.

Eksperti wskazują, iż leczeniem preparatami biologicznymi w Polsce w ramach PL objęta jest zbyt wąska grupa chorych ze względu na nadmiernie restrykcyjne kryteria włączenia do programu. W związku z tym eksperci kliniczni wskazują na konieczność obniżenia wartości granicznej PASI z aktualnie obowiązujących PASI > 18 do powszechnie stosowanych na świecie PASI > 10, co ma swoje uzasadnienie medyczne i naukowe. [4, 51]

Leczenie preparatami biologicznymi pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do PL, może odbywać się w Polsce także w ramach leczenia szpitalnego, przy czym leczenie to ograniczone jest

¹ W okresie, dla którego dostępne były dane, w ramach programu lekowego nie było możliwości leczenia ETA.

do INF. [52–54] Autorzy opracowania nie odnaleźli danych dotyczących wielkości populacji leczonej preparatami biologicznymi poza PL.

3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie leczenie ciężkiej postaci łuszczycy za pomocą preparatów biologicznych finansowane jest w Polsce ze środków publicznych. Leczenie dla pacjentów jest bezpłatne. Finansowanie może być realizowane w ramach programu lekowego (PL) [55] lub leczenia szpitalnego [52–54], głównym czynnikiem różnicującym jest stopień nasilenia zmian łuszczycowych jako kryterium kwalifikacji oraz dostępność poszczególnych preparatów (Tabela 7).

Tabela 7.
Zestawienie biologicznych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu łuszczycy dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski wraz ze wskazaniem ich statusu refundacyjnego [56]

Produkt leczniczy (nazwa handlowa, producent)	Kategoria dostępności	Cena	Dostępność	
			Program lekowy	Lecznictwo szpitalne
Adalimumab (Humira, Abbvie)	Rpz.	Bezpl.	+	NIE
Etanercept (Enbrel, Pfizer)	Rp./Rpz.	Bezpl.	+	NIE
Infliksymab (Inflectra, Hospira; Remicade, Janssen; Remsima, Celltrion)	Rpz.	Bezpl.	NIE	+
Ustekinumab (Stelara, Janssen-Cilag)	Rpz.	Bezpl.	+	NIE

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów w ramach wspomnianych rozwiązań.

3.3.1.1. Program lekowy

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego (dotyczy pacjentów ≥ 18 roku życia)

Do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie z następujących kryteriów:

- pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
- pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - PASI > 18 oraz
 - DLQI (ewentualnie CDLQI) > 10, oraz

- **BSA > 10%;**
- pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:
 - leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
 - leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie metodą PUVA, oceniane po trzech miesiącach. [55]

Dodatkowo, bez konieczności spełnienia ostatniego z kryteriów włączenia do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej. [55]

Pacjent kwalifikowany jest do programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. [55]

Rodzaje terapii biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci łuszczycy w Polsce

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- **UST** w dawce początkowej 45mg podskórnie, następnie 45mg po 4 tyg. i dalej 45mg co 12 tygodni,
- **ADA** w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie po upływie 1 tygodnia 40 mg co dwa tygodnie,
- **ETA** w dawce 25 mg podskórnie dwa razy lub 50mg raz w tygodniu, przy czym w uzasadnionych przypadkach możliwe jest zastosowanie w pierwszych 12 tyg. terapii dawki 50mg dwa razy w tygodniu. [55]

Zmiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:

- wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze,
- wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej,
- stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. [55]

Kryteria zakończenia udziału pacjenta w terapii biologicznej

- brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj. zmniejszenie wartości PASI < 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50–75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów,

- utrata odpowiedzi na leczenie (PASI >18, BSA > 10%. DLQI > 10) po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie,
- wystąpienie działań niepożądanych takich jak:
 - reakcja alergiczna na lek;
 - zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;
 - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
 - stwierdzenie choroby nowotworowej;
 - stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. [55]

Określenie czasu leczenia w programie

- Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż:
 - 48 tygodni – w przypadku terapii UST lub ADA,
 - 24 tygodni – w przypadku terapii ETA.
- W uzasadnionych przypadkach, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 48 tygodni (w przypadku terapii UST lub ADA) albo 24 tygodni (w przypadku terapii ETA). Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
- Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku niezyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:
 - po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki UST,
 - po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ADA,
 - po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki ETA. [55]

Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu, jeżeli stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10. O ponownej kwalifikacji do programu decyduje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. [55]

3.3.1.2. Leczenie szpitalne

Kryteria kwalifikacji do udzielenia świadczenia w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP)

Do leczenia w ramach hospitalizacji kwalifikuje się pacjentów spełniających kryteria:

- brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie PUVA lub metotreksatem lub cyklosporyną lub retinoidami), przy czym brak poprawy po klasycznym leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez okres 3 miesięcy

albo

- występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przeciwwskazanie do stosowania terapii ogólnej musi być oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,

oraz

- uzyskano następujące oceny nasilenia procesu łuszczycowego:
 - **PASI > 10**
 - **BSA > 10%**
 - **DLQI > 10**. [52–54]

Rodzaje terapii biologicznych dostępnych w ramach leczenia szpitalnego

- **INF**. [52–54]

Kryteria zakończenia udziału pacjenta w terapii biologicznej

Ocenę skuteczności leczenia dokonuje się pomiędzy 12. a 16. tygodniem terapii. Leczenie należy przerwać w przypadku braku zadawalającej odpowiedzi zdefiniowanej jako: zmniejszenie wartości PASI \geq 75% albo uzyskanie poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50–75% wraz z jednoczesną poprawą jakości życia w skali DLQI o co najmniej 5 punktów. [52–54]

3.4. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji zajmujących się oceną technologii medycznych stowarzyszonych w INAHTA, dotyczące finansowania ze środków publicznych leczenia biologicznego (ADA, ETA, INF, UST) w łuszczycy plackowatej.

Rekomendacje AOTM (obecnie AOTMiT)

Rekomendacje Prezesa AOTM z lat 2009–2013 odnoszące się do populacji dorosłych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI>18) stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem ADA, ETA, INF (Remicade) oraz UST. Prezes AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, jednocześnie uważa za zasadne finansowanie w/w leków w ramach programu lekowego, w tym populacji pediatrycznej (przy użyciu ETA). [57–59] W marcu 2015 roku Prezes AOTMiT za niezasadne uznał natomiast finansowanie INF (Remsima) w ramach programu lekowego w rozszerzonej populacji tj. w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy (PASI ≥10). [60]

Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne opinie w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii ADA, INF oraz UST w leczeniu dorosłych cierpiących na ciężką postać łuszczycy, przy czym w każdej z rekomendacji uwzględniono szereg warunków, jakie powinny zostać spełnione, aby pacjenta zakwalifikować do leczenia m.in. wartość wskaźników jakie określają ciężki stan pacjenta czy wcześniejsze nieskuteczne leczenie lekami klasycznymi. [61–77] Jednocześnie agencja PBAC wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu ADA w terapii pacjentów z postacią umiarkowaną łuszczycy plackowatej. [78] (Tabela 8)

Finansowanie leczenia z wykorzystaniem ETA rekomendowane jest przez wszystkie agencje HTA, poza kanadyjską CADTH, która nie wydała żadnej opinii na ten temat (Tabela 8). [79–82] Podobnie jak w przypadku prezesa AOTM, agencje NHS Scotland, HAS oraz PBAC uznały za zasadne finansowanie terapii ETA także w populacji pediatrycznej. [80, 83, 84]

Tabela 8.
Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy

Lek biologiczny	AOTMiT	NICE	NHS Scotland	HAS	PBAC	CADTH
Adalimumab	R	R	R	R	R/NR ^a	R
Infliksimab	R	R	R	R	R	R
Etanercept	R	R	R	R	R	BR
Ustekinumab	R	R	R	R	R	R

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji;
a) Dotyczy wskazania: postać umiarkowana łuszczycy plackowatej u dorosłych.

3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.5.1. Populacja



Należy zwrócić uwagę, w jak negatywny sposób łuszczycy wpływa na dobrostan psychofizyczny oraz funkcjonowanie społeczne pacjentów (Rozdział 2.7). Przewlekły charakter choroby w sposób znamieny wpływa na wszystkie aspekty jakości życia chorego i jego rodziny, zwiększając jednocześnie ryzyko powikłań i przedwczesnego zgonu. [7] Ponadto, jak wskazują wyniki badania przekrojowego prowadzonego w Polsce w populacji chorych z łuszczycą leczonych ambulatoryjnie i pracujących zawodowo (n = 818) choroba ta ma też wpływ na całą gospodarkę, co wyraża się głównie w postaci utraty produktywności w tej grupie pacjentów. W badaniu wykazano, że utrata produktywności ocenianej kwestionariuszem WPAI jest najwyższa wśród pacjentów o umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy o stopniu nasilenia PASI ≥ 10 w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na postać łagodną choroby (PASI 1–10). Współczynnik absenteizmu (godzinowy odsetek nieobecności w pracy związany z chorobą) wyniósł średnio 4% w populacji z łagodną postacią łuszczycy, podczas gdy u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej wynosił 18%, średni prezenteizm (odsetek godzin spędzonych w pracy, jednak nieproduktywnych z powodu odczuwania objawów choroby) stanowił odpowiednio 24 i 33%. Ogólna wydajność pracy była upośledzona u osób z PASI ≥ 10 w 47%, podobnie jak codzienna aktywność pozazawodowa (49%). [86] Podobne wnioski przedstawiono także w innym badaniu przekrojowym (Meyer 2010), w którym pacjenci z łuszczycą ciężką (tj. pacjenci kwalifikujący się do leczenia systemowego) w porównaniu z pacjentami z łagodnym nasileniem zmian (leczeni wyłącznie miejscowo) byli bardziej narażeni na utratę wydajności pracy (36,8% vs 19,6%) oraz znamienne częściej wymagali hospitalizacji (6,4% vs 0,8%). Nie bez znaczenia pozostaje także istotnie statystycznie silniejszy wpływ nasilenia zmian łuszczycowych na jakość życia mierzoną w DLQI, głównie obserwowany w obszarze codziennych czynności, czasu wolnego i relacji personalnych. [87] Jednocześnie, jak wskazują wyniki przeglądu systematycznego (Baker 2012) wprowadzenie leczenia biologicznego u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (średnie PASI w populacji z włączonych badań >14) prowadzi do znamienne statystycznej poprawy jakości życia, mierzonej w skali DLQI oraz SF-36. Podobne wnioski przedstawiono w badaniu obserwacyjnym Girolomoni 2013, gdzie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia biologicznego pacjenci w znamienne statystycznie mniejszym stopniu odczuwali wstyd i zażenowanie z powodu wyglądu, samotność, depresję i niepokój. Poprawie uległo także życie seksualne pacjentów oraz zmniejszyły się obawy o przyszłość. [88]

W związku z opisanym w wielu badaniach wielowymiarowym wpływem ciężkich postaci łuszczycy o stopniu nasilenia wynoszącym w skali PASI [redacted] na zdrowie, funkcjonowanie, jak i jakość życia pacjentów, wydaje się być zasadne, iż leczenie łuszczycy lekami biologicznymi powinno być dostępne

dla szerszej niż obecnie populacji, co zostało podkreślone przez polskich ekspertów klinicznych [51, 85] i zalecane jest w polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej. [4, 45, 49, 50] Należy jednocześnie podkreślić fakt, iż w literaturze nie ma jednoznacznego rozgraniczenia między umiarkowaną a ciężką postacią łuszczycy i że przyjęty obecnie w programie wskaźnik PASI nie ma charakteru merytorycznego i w sposób nieuprawniony względami medycznymi dzieli pacjentów na bardziej i mniej uprzywilejowanych, co jest niezgodne z zasadą równego dostępu do świadczeń.

3.5.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi ADA w dawce: 80 mg podskórną jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podskórną co drugi tydzień (EOW).

3.5.3. Komparatory

Komparatorami w analizie oceny technologii medycznej dla ADA będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej:

- infliksimab – aktualnie dostępny w leczeniu szpitalnym w ramach odrębnie kontraktowanych świadczeń, dostępny dla pacjentów z PASI>10, BSA >10% oraz DLQI > 10
- etanercept, ustekinumab – aktualnie dostępne w ramach PL u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako (PASI>18, BSA > 10% oraz DLQI > 10),

oraz

- placebo – w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, a także kierując się dostępnymi dowodami naukowymi.

3.5.4. Punkty końcowe

Mając na uwadze to, iż łuszczycą pozostaje chorobą, której terapia doprowadza jedynie do remisji zmian chorobowych a właściwe postępowanie może w znacznej części przypadków zahamować postęp choroby i poprawić jakość życia pacjentów [14, 27], w ramach niniejszej analizy ocenione zostaną punkty końcowe, istotne z klinicznego punktu widzenia:

w zakresie skuteczności klinicznej:

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (punkt końcowy rekomendowany przez EMA [89]),

a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA (punkt końcowy rekomendowany przez EMA, w ocenie agencji odpowiada PASI90 [89]),
- ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI (punkt końcowy rekomendowany przez EMA [89]) oraz kwestionariusza SF-36,

w zakresie bezpieczeństwa:

- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem (AE), z szczególnym uwzględnieniem zdarzeń o charakterze ciężkim (SAE),
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych szczególnego zainteresowania (infekcje klasyfikowane jako SAE, nowotwory oraz zdarzenia wątrobowe),
- ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem oraz z powodu wystąpienia AE
- ryzyko zgonu.

3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być zatem interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez adalimumab. [90]

Wskazaniem do stosowania leków biologicznych w łuszczycy jest nieskuteczność tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby, takich jak cyklosporyna, metotreksat oraz acytretyna. Oznacza to, że leki biologiczne nie stanowią dla nich alternatywy, lecz są terapią kolejnej linii. Podobnie, kolejne próby leczenia z użyciem tradycyjnych leków systemowych trudno zaliczyć do technologii opcjonalnej, gdyż założenia PL dopuszczają stosowanie leków biologicznych (w tym ADA) dopiero po niepowodzeniu co najmniej dwóch form leczenia tradycyjnego.

Aktualnie w grupie chorych, u których tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby są nieskuteczne lub nietolerowane, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do powyższego leczenia, zgodnie z zaleceniami światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej, nie ma innych opcjonalnych sposobów postępowania, poza stosowaniem leków biologicznych, dlatego też w analizach HTA adalimumab należy porównać względem pozostałych dostępnych w Polsce terapii, do których należą: etanercept, infliksimab oraz ustekinumab (Tabela 9).

Wszystkie wymienione technologie są aktualnie finansowane ze środków publicznych, przy czym INF dostępny jest dla pacjentów, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi odpowiednio:

PASI > 10, BSA >10% oraz > DLQI > 10 (wnioskowana populacja), zaś pozostałe w ramach PL, u pacjentów z nasileniem procesu łuszczycowego wynoszącym odpowiednio PASI >18, BSA >10% oraz DLQI>10.

Jako komparator zdecydowano się uwzględnić także PLC zarówno ze względu na dostępność dowodów naukowych raportujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, jak i jako wspólny komparator do przeprowadzenia porównań pośrednich dostępnych metod leczenia biologicznego. Dodatkowo, agencja EMA wskazuje na konieczność uwzględnienia PLC jako komparatora przy ocenie skuteczności interwencji, ze względu na dużą zmienność nasilenia choroby w czasie. [89]

Tabela 9.
Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej

Lek	Komparator	Argumentacja
Etanercept	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia aktualnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, • Finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
Infliksimab	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia aktualnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, • Finansowany w Polsce ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym, w ramach JGP.
Ustekinumab	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia aktualnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, • Finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapie stosowane zazwyczaj we wstępnych fazach leczenia ogólnoustrojowego (leki I rzutu w leczeniu systemowym), • Zgodnie z założeniami PL oraz kryteriów kwalifikacji do leczenia szpitalnego jednym z warunków rozpoczęcia terapii ADA jest niepowodzenie/nietolerancja dwóch różnych metod klasycznej terapii.
PUVA	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Zabiegi stosowane jako uzupełnienie leczenia systemowego klasycznego, lub rozpoczynane przed włączeniem leczenia ogólnoustrojowego.
Leczenie miejscowe	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowa forma leczenia łagodnych zmian łuszczycowych • Leczenie uzupełniające podczas leczenia ogólnoustrojowego (klasycznego i biologicznego)

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Adalimumab (Humira®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne . Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) ; kod ATC: L04AB04

Mechanizm działania

Adalimumab swoiście wiąże się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) hamując jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania się z receptorami powierzchniowymi TNF p55 i p75. Wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną bądź regulowaną przez TNF. [91]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

Łuszczycyca, reumatoidalne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohn'a, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. [91]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne, umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III / IV wg NYHA). [91]

Dawkowanie i sposób podania

W przypadku łuszczycy zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórną jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podskórną co drugi tydzień. Należy rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie. [91]

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: infekcje (np. górnych dróg oddechowych, zatok, płuc, gardła, części nosowej gardła, zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, odczyn w miejscu iniekcji, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka, zwiększenie

aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Do działań niepożądanych występujących często zaliczamy: zakażenia (układowe: posocznica, drożdżyca, grypa, jelitowe, skóry i tkanek miękkich, ucha, w obrębie jamy ustnej, wirusem opryszczki pospolitej, dróg rodnych, dróg moczowych, grzybicze, stawów), rak skóry z wyjątkiem czerniaka, nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju, niepokój, bezsenność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości, pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy, pokrzywka, siniaczenie, zapalenie skóry, łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łyśnienie, świąd, skurcze mięśni, zaburzenia czynności nerek, krwimocz, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka, zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia, dodatni test w kierunku autoprzeciwciał, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia gojenia. [91]

Status rejestracyjny

Adalimumab (Humira®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 08 września 2003 r. (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 08 września 2008 r. [91]

Status refundacyjny w Polsce

Adalimumab (Humira®) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

4.2. Etanercept (Enbrel®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) podawane we wstrzyknięciach podskórnych, kod ATC: L04AB01

Mechanizm działania

Etanercept wpływa na kompetycyjne zahamowanie wiązania się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami TNFR, zapobiegając zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co sprawia, że staje się on biologicznie nieaktywny. Ponadto etanercept może modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny) indukowane lub regulowane przez TNF. [92]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie kręgosłupa (ZZSK), osiowa spondyloartropatia, **łuszczycyca zwykła (plackowata)**. [92]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, posocznica lub zagrożenie wystąpienia posocznicy, pacjenci z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi. [92]

Dawkowanie i sposób podania

W przypadku łuszczycy zwykłej (plackowatej) zaleca się dawkę 25 mg podskórną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. [92]

Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych pacjentów dorosłych można rozważyć terapię trwającą powyżej 24 tygodni. Jeżeli po upływie 12 tygodni nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, terapię należy przerwać. [92]

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Enbrel zaliczamy: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk). Do działań niepożądanych występujących często zaliczono: reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd, gorączka. [92]

Status rejestracyjny

Etanercept (Enbrel®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer przez Komisję Europejską dnia 03 lutego 2000 r. (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 03 lutego 2010 r. [92]

Status refundacyjny w Polsce

Etanercept (Enbrel) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, nieodpłatnie dla pacjentów dostępny jest także w leczeniu szpitalnym według JGP.

4.3. Infliksimab (Remsima[®], Remicade[®], Inflectra[®])

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), ATC: L04AB02

Mechanizm działania

Jest to chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, posiadające powinowactwo do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego TNF- α , ale niewiążące się z limfotoksyną β (TNF- β). Tworzy stabilny kompleks z ludzkim TNF- α , przez co blokuje jego biologiczną aktywność. [93–95]

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohn'a, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, **łuszczycyca**, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. [93–95]

Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na infliksimab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, tj. posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III / IV). [93–95]

Dawkowanie i sposób podania

Rekomendowana dawka leku w łuszczycy wynosi 5 mg/kg masy ciała w pojedynczym dożylnym wlewie, kolejne dawki 5 mg/kg masy ciała podaje się po 2 i 6 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) terapię należy przerwać. [93–95]

Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą zakażenia wirusowe (grypa, herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje poinfuzyjne (duszność, pokrzywka, ból głowy). Do działań niepożądanych występujących często należą: zakażenia bakteryjne (posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedociśnienie, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-

jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenia układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk. [93–95]

Status rejestracyjny

Preparat Remicade® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen Biologics przez Komisję Europejską dnia 13 sierpnia 1999 r (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 02 lipca 2009 r. [94]

Preparat Inflectra® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Hospira przez Komisję Europejską dnia 10 września 2013 r. [95]

Preparat Remsima® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Celltrion Healthcare przez Komisję Europejską dnia 10 września 2013 r. [93]

Status refundacyjny w Polsce

Infiksimab jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach hospitalizacji według JGP.

4.4. Ustekinumab (Stelara®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. ATC: L04AC05

Mechanizm działania:

Ustekinumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się do białka IL-12/23p40 stanowiącego część dwóch cytokin: interleukiny 12 i interleukiny 23, które uczestniczą w rozwoju procesu zapalnego i innych procesach leżących u podłoża łuszczycy. Hamując ich działanie, ustekinumab zmniejsza aktywność układu odpornościowego i łagodzi objawy choroby. [96]

Wskazania do stosowania

Łuszczycy plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów. [96]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica). [96]

Dawkowanie i sposób podania

Rekomendowana dawka leku w łuszczycy wynosi 45 mg podanego podskórnie na początku leczenia. Kolejne dawki (45 mg) podaje się po 4 tygodniach od pierwszej iniekcji, a następnie co 12 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 28 tygodniach należy rozważyć zmianę leczenia. U pacjentów z wagą powyżej 100 kg rekomendowane jest zwiększenie każdej dawki do 90 mg. [96]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to zakażenie zęba, zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie śluzówki nosa i gardła, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia. Stosowanie leku wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia: infekcji oraz nowotworów złośliwych. [96]

Status rejestracyjny

Preparat Stelara® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International przez Komisję Europejską dnia 16 stycznia 2009 r (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 19 września 2013 r. [96]

Status refundacyjny w Polsce

Ustekinumab (Stelara®) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Dorośli pacjenci z łuszczycą w stopniu ciężkim spełniający kryteria podania terapii biologicznej zdefiniowane jako:

- PASI [REDACTED]
- BSA [REDACTED]
- DLQI [REDACTED]

W większości dostępnych badań nie zawężano kryteriów włączenia do oceny DLQI, dlatego też do niniejszej analizy włączano wszystkie prace, które spełniały choć jedno z powyższych kryteriów. Do analizy włączano również prace, w których przeciętna wartość wymienionych parametrów w populacji

wyjściowej spełniała opisane powyżej kryteria refundacyjne, co sugeruje, iż większość pacjentów charakteryzowała się ciężkim nasileniem łuszczycy.

Interwencja

- adalimumab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.1)

Komparator

- etanercept (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.2),
- infliksimab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.3),
- ustekinumab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.4),
- PLC.

W analizie uwzględniano badania porównujące bezpośrednio adalimumab z komparatorami, a także badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego tj. oceniające poszczególne (etanercept, infliksimab lub ustekinumab) pomiędzy sobą lub względem placebo.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - odpowiedź PASI50/75/90/100,
 - zmiana nasilenia zmian łuszczycowych wyrażona w PASI lub w skali PGA,
 - jakość życia w skali DLQI i SF-36,
- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane specjalnego zainteresowania (ciężkie infekcje, nowotwory, zdarzenia wątrobowe),
 - zgon.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- kontynuacje badań randomizowanych oceniające bezpieczeństwo adalimumabu.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

5.2.2. Kryteria wykluczenia

Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w innych jednostkach chorobowych, takich jak łuszczycowe lub reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Ponadto z niniejszej analizy wykluczono również badania:

- zaprojektowane wyłącznie do oceny skuteczności leczenia przeciwłuszczycowego jedynie w wybranych partiach ciała, np. ocena skuteczności w obrębie głowy i stóp,
- w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- w których randomizację przeprowadzono po uzyskaniu przez pacjenta odpowiedzi na leczenie wstępne,
- w których oprócz leczenia biologicznego u wszystkich pacjentów stosowano leczenie miejscowe.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (MM, AG). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie na końcu opracowania. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (AG). Poprawność przeprowadzonego

wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 20.1. Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 22 stycznia 2015 r.

W dniu 25 marca 2015 roku przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne baz informacji medycznej. W ramach przeszukania odnaleziono jedno dodatkowe badanie trójramienne (ETA vs PLC vs UST) opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. W odnalezionym badaniu raportowano dwa punkty końcowe (wystąpienie SAE oraz wycofanie z badania bez względu na przyczynę), jednak ze względu na brak danych odnośnie przedziału czasowego w jakim zbierano dane nie uwzględniono tych wyników w analizie [97].

5.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie różnych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej AOTM). [90]

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA i wytyczne):

- MEDLINE oraz Biomed Central (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (ICTRP, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- strony internetowe najważniejszych organizacji oraz konferencji naukowych zajmujących się problematyką leczenia chorób skóry (PTD, EADV, AAD, World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference).

5.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy (MM, AG, EM). Weryfikacja na poziomie abstraktów

i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło trzech analityków (MM, AG, EM).

W niniejszej analizie wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych w odniesieniu do skuteczności. Do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkie badania pierwotne, w których odnaleziono informacje o możliwych działaniach niepożądanych, w tym również ciężkich i rzadkich, zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTMiT (dawniej AOTM). [90] W trakcie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przy kwalifikacji badań do dalszej oceny kierowano się kryteriami włączenia i wykluczenia (Rozdz. 5.2).

5.4. Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań RCT przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [98]

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W celu ujednoczenia i standaryzacji postępowania przy ocenie badań, przygotowany został formularz, który wykorzystano przy weryfikacji wszystkich publikacji włączonych do analizy.

Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby, a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu lub przy udziale trzeciego eksperta.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania łuszczycy, BSA zajętej chorobą, PASI),

- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

5.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AG, EM) według opracowanego wcześniej, ustrukturalizowanego formularza. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS). Wzór formularzy (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w Aneksie do niniejszego dokumentu (Rozdz. 20.11).

5.6. Analiza statystyczna

5.6.1. Porównanie bezpośrednie

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Dodatkowo w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, umożliwiających porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a komparatorami, wyniki obliczeń przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano średnie wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

5.6.2. Porównanie pośrednie

Metoda MTC (z ang. *Mixed Treatment Comparison*), pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady a priori odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych a priori. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. Deviance Information Criterion) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją, a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Wyboru właściwego modelu statystycznego w porównaniu pośrednim MTC dokonywano w oparciu o najniższą uzyskaną wartość parametru DIC. [99]

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*). Dla pozytywnych punktów końcowych większa wartość parametru SUCRA oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności, dla negatywnych punktów końcowych – przeciwnie. [100]

Porównanie pośrednie przeprowadzono w programie WinBUGS stanowiącym narzędzie służące do przeprowadzania analiz bayesowskich. [99] W trakcie analizy korzystano również z arkusza NetMetaXL opracowanego przy współudziale agencji CADTH współpracującego z oprogramowaniem WinBugs. [101] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95% przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki

wylosowanej z rozkładu a posteriori. Wyniki pierwszych 1000 symulacji zostały odrzucone z powodu niskiej wiarygodności. W niniejszej analizie wykorzystano algorytmy porównania pośredniego opracowane przy współpracy naukowców z University of Sheffield oraz University of Bristol pod nadzorem agencji NICE (Rozdz. 20.12). [100, 102]

5.6.3. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

Uznano, że pomimo stwierdzenia pewnej różnorodności w zakresie populacji, interwencji i długości okresu obserwacji, uprawnione jest przeprowadzenie metaanalizy uwzględniającej wyniki dla poszczególnych punktów końcowych wszystkich włączonych do analizy badań dotyczących oceny każdego z leków biologicznych. W kolejnym kroku przeprowadzono analizę heterogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*.

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na wykluczeniu badań, które w największym stopniu odbiegały od pozostałych analizowanych prac oraz poszukiwano czynników odpowiedzialnych za zaobserwowane różnice między tymi badaniami.

5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

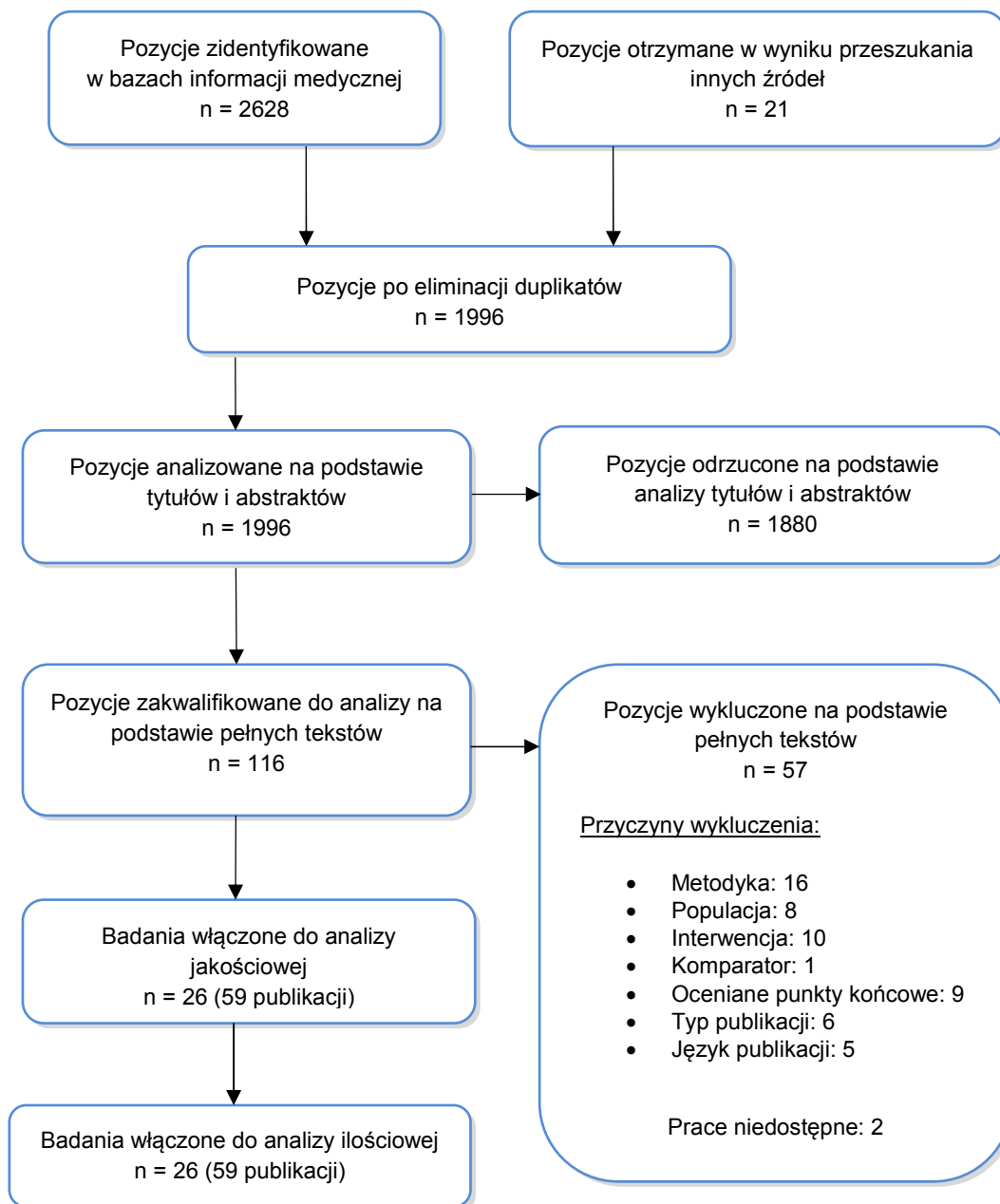
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (Medline przez PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 2628 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych.

Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 116 publikacji. Spośród nich, 26 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 59 publikacjach) spełniało kryteria włączenia do analizy skuteczności, w których porównywano:

- adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie (dawka początkowa 80 mg w tyg. 0.) z placebo (4 badania),
- etanercept w dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień z placebo (8 badań)
- infliksimab 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu z placebo (6 badań),
- ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni z placebo (5 badań),
- ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień (1 badanie)
- etanercept w dawce 50 mg/tydzień z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień (2 badania).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące oceny poszczególnych leków względem placebo (Rozdz. 7), natomiast wyniki badań porównujących różne leki biologiczne między sobą lub różne schematy dawkowania tej samej substancji zaprezentowano w aneksie. (Rozdz. 20.3).

Rysunek 1.
Schemat PRISMA



6.2. Charakterystyka badań klinicznych adalimumab vs placebo

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano cztery badania porównujące ADA vs PLC:

- Asahina 2010 [103–105],
- Gordon 2006 (M02-528) [106–108],
- Menter 2008 (REVEAL) [109–113],
- Saurat 2008 (CHAMPION) [114–116].

Odnalezione prace stanowiły wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne. Jedno z badań (Asahina 2010) zostało przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach na terenie Japonii, natomiast pozostałe prace miały charakter międzynarodowy.

Populacja docelowa w badaniach obejmowała pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym w trzech pracach (Asahina 2010, Menter 2008, Saurat 2008) zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano pacjentów z wartością PASI nie mniejszą niż wartość graniczna, która w zależności od badania wynosiła od 10 do 12. W ostatnim z badań (Gordon 2006) kryterium włączenia określone na podstawie parametru BSA wynosiło $\geq 5\%$, a zatem było niższe niż kryterium włączenia badań do niniejszej analizy. Średnie wyjściowe wartości BSA oraz PASI w populacji badania Gordon 2006 nie różniły się jednak od wartości średnich dla populacji z trzech innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia (Asahina 2010, Menter 2008, Saurat 2008). Wobec powyższego charakterystyka pacjentów badania Gordon 2006 wydaje się być w dużej mierze zbieżna z kryteriami włączenia obowiązującymi w niniejszej analizie. Najbardziej zaawansowaną postać choroby obserwowano natomiast w populacji badania Asahina 2010, w którym średnia wyjściowa wartości PASI była o około 10 jednostek wyższa niż w pozostałych badaniach (29,7 vs 16,3-19,9).

Leczenie adalimumabem w każdym badaniu rozpoczynano od dawki inicjującej wynoszącej 80 mg s.c., w kolejnych podaniach stosowano dawkę 40 mg s.c. co 2 tygodnie (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi). Dodatkowo w pracy Asahina 2010 pacjenci mogli zostać zrandomizowani do grupy przyjmującej ADA w dawce 40 mg s.c. (brak dawki początkowej) oraz 80 mg s.c. co 2 tygodnie (dawka wyższa niż zalecane). Podobnie, w badaniu Gordon 2006 w trzecim ramieniu podawano dawkę 40 mg s.c. raz na tydzień (dawka skumulowana wyższa od standardowej). Z kolei, w jednym z ramion badania Saurat 2008 wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat. W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników uzyskanych w wymienionych grupach. W trakcie trwania wszystkich badań dozwolone było stosowanie kortykosteroidów miejscowych o niewielkiej do umiarkowanej sile działania na skórę dłoni, stóp, twarzy oraz pachwin.

Trzy badania miały przebieg wieloetapowy (Asahina 2010, Gordon 2006 i Menter 2008). W pierwszym etapie po randomizacji jedna grupa otrzymywała adalimumab, a druga placebo przez 12 tygodni (Gordon 2006), 16 tygodni (Menter 2008) lub 24 tygodnie (Asahina 2010), przy czym w ostatnim z badań pacjenci nieosiągający PASI50 w 16 tyg. mogli korzystać z leczenia ratunkowego w postaci leczenia miejscowego kortykosteroidami i analogami witaminy D₃. W kolejnym etapie wszyscy uczestnicy otrzymywali aktywne leczenie. W badaniu Menter 2008 zaplanowano dodatkowo etap 3, w którym oceniano konsekwencje zaprzestania terapii ADA. W pracy Saurat 2008 zaplanowano wyłącznie jeden etap trwający 16 tygodni, w czasie którego pacjenci przyjmowali adalimumab lub placebo w zależności od wyniku randomizacji.

Trzy prace (Gordon 2006, Menter 2008 i Saurat 2008) charakteryzują się bardzo wysoką wiarygodnością metodologiczną (5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane, podwójnie zaślepienie, dla których podano szczegółowy opis wykorzystanych

metod oraz w prawidłowy sposób ukryto kod randomizacji. W badaniu Asahina 2010 wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 pkt w skali Jadad, ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia. W każdej z prac w sposób prawidłowy opisano informacje o liczbie utraconych pacjentów wraz z przyczynami.

We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających co najmniej 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych (PASI75). W badaniach Menter 2008 oraz Saurat 2008 przeprowadzono analizę statystyczną zgodną z intencją leczenia (ITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, przy czym w badaniu Saurat 2008 bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Analiza statystyczna wyników pozostałych dwóch badań została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), z uwzględnieniem pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (Gordon 2006) i w fazie zaślepienia badania uczestniczyli w co najmniej jednej wizycie kontrolnej (Asahina 2010). Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi ADA nad PLC (analiza typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 10).

Tabela 10.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
Asahina 2010	ADA: 43 PLC: 46	44	47,5	29,7	bd	24 tyg.	3/5	Abbott
Gordon 2006	ADA: 45 PLC: 52	44,5	28,5	16,3	32	12 tyg.	5/5	Abbott
Menter 2008	ADA: 814 PLC: 398	44,5	25,7	18,9	28	16 tyg.	5/5	Abbott
Saurat 2008	ADA: 108 PLC: 53	42,2	31,9	19,9	21	16 tyg.	5/5	Abbott

W tabeli zaprezentowano wyłącznie ramiona poddane dalszej analizie.
Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

6.3. Charakterystyka badań klinicznych etanercept vs placebo

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 8 badań porównujących ETA vs PLC:

- Bagel 2011 [117]
- Gottlieb 2003 [118]
- Gottlieb 2011 [119]
- Kerkhof 2008 [120, 121]
- Leonardi 2003 [122–125]
- Papp 2005 [126–128]

- Strober 2011 [129]
- Tying 2006 [130, 131]

Odnalezione prace stanowiły wielośrodkowe, podwójnie zaślepiene, randomizowane badania kliniczne.

Populacja docelowa w badaniach obejmowała pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano pacjentów z wartością PASI nie mniejszą niż wartość graniczna, która w zależności od badania wynosiła od 10 do 12. Dodatkowym warunkiem włączenia do badania Bagel 2011 była obecność zmian umiejscowionych na owłosionej skórze głowy, przy czym pacjenci uczestniczący w tej pracy charakteryzowali się najmniej zaawansowaną postacią choroby.

Etanercept stosowano podskórnym w dawce 25 mg BIW, 50 mg OW lub 50 mg BIW (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi), przy czym wyniki opracowań przedstawiono w podziale ze względu na dawkę tygodniową leku: 50 mg/tydzień (25 mg BIW lub 50 mg OW) oraz 100 mg/tydzień (50 mg BIW). Dodatkowo w pracy Leonardi 2003 w jednym ramieniu podawano 25 mg etanerceptu OW (dawka skumulowana wyższa od standardowej), natomiast w badaniach Gottlieb 2011 oraz Strober 2011 ETA stanowił kontrolę dla briakinumabu. W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników uzyskanych w wymienionych grupach. W trakcie trwania wszystkich badań dozwolone było stosowanie kortykosteroidów miejscowych o niewielkiej do umiarkowanej sile działania na skórę dłoni, stóp, twarzy oraz pachwin.

Trzy badania zostały przeprowadzone jednoetapowo. W pracy Gottlieb 2003 pacjenci leczeni byli ETA lub PLC przez 24 tygodnie, natomiast w dwóch badaniach (Gottlieb 2011, Strober 2011) ETA podawano przez 11 tygodni, po czym ocenę wyników przeprowadzono po 12. tygodniach. Pozostałe badania składały się z kilku etapów. W etapie pierwszym po randomizacji jedna grupa otrzymywała ETA, a druga PLC przez 12 tygodni. W kolejnym etapie wszyscy uczestnicy otrzymywali aktywne leczenie.

Wszystkie prace charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane i podwójnie zaślepiene, dla których podano szczegółowe informacje odnośnie metody randomizacji oraz zaślepienia (z wyjątkiem badania Kerkhof 2008, gdzie brak opisu metody zaślepienia oraz badań Gottlieb 2011 i Strober 2011, w których nie podano informacji o metodzie randomizacji). We wszystkich pracach podano liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z przyczynami.

Dwa badania (Strober 2011 oraz Gottlieb 2011) zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi briakinumabu nad ETA oraz PLC, natomiast nie podano informacji na temat mocy statystycznej dla porównania etanerceptu z placebo. Pozostałe sześć badań zaprojektowano w celu wykazania przewagi ETA nad PLC (badania typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 11).

Tabela 11.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
50mg/tydz. (25mg BIW lub 50mg OW) vs PLC								
Gottlieb 2003	ETA 25 BIW: 57 PLC: 55	47,4	32	18,6	31	24 tyg.	5/5	Amgen Inc
Kerkhof 2008	ETA 50 OW: 96 PLC: 46	45,2	27,7	21,3	14	12 tyg.	4/5	Wyeth Pharm.
100mg/tydz. (50mg BIW) vs PLC								
Bagel 2011	ETA 50 BIW: 62 PLC: 62	40,5	7-85 ^b	8-46 ^b	bd	12 tyg.	4/5	Amgen Inc
Gottlieb 2011	ETA 50 BIW: 141 PLC: 68	43,4	24,0	19,1	22	12 tyg.	4/5	Abbott
Strober 2011	ETA 50 BIW: 139 PLC: 72	45,1	23,8	18,4	29	12 tyg.	4/5	Abbott
Tyring 2006	ETA 50 BIW: 311 PLC: 307	45,7	27,2	18,2	34	12 tyg.	5/5	Amgen Inc & Wyeth
50mg/tydz. (25mg BIW) vs 100mg/tydz. (50mg BIW) vs PLC								
Leonardi 2003	ETA 25 BIW: 162 ETA 50 BIW: 164 PLC: 166	45,3	29,1	18,4	bd	12 tyg.	4/5	Amgen Inc
Papp 2005	ETA 25 BIW: 196 ETA 50 BIW: 194 PLC: 193	45,1	28,0	19,1	27	12 tyg.	5/5	Amgen Inc

W tabeli zaprezentowano wyłącznie ramiona poddane dalszej analizie.

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją;

b) Zakres

6.4. Charakterystyka badań klinicznych infliksimab vs placebo

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 6 badań porównujących INF vs PLC:

- Chaudhari 2001 [132, 133],
- Gottlieb 2004 [134, 135],
- Menter 2007 (EXPRESS 2) [136, 137],
- Reich 2005 (EXPRESS) [138–140],
- Torii 2010 [141],
- Yang 2012 [142, 143].

Odnalezione prace stanowiły wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne. Wyjątek stanowi badania Chaudhari 2001 przeprowadzone w pojedynczym ośrodku na terenie Stanów Zjednoczonych. Dwie prace (Torii 2010 oraz Yang 2012) zostały przeprowadzone

natomiast wyłącznie w ośrodkach na terenie Japonii i Chin, pozostałe miały charakter międzynarodowy.

Populacja docelowa w badaniach obejmowała pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym w pięciu pracach (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Yang 2012, Torii 2010) kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz BSA były nieznacznie bardziej restrykcyjne ($PASI \geq 12$) niż kryteria włączenia do niniejszej analizy. W ostatnim z badań (Chaudhari 2001) kryterium włączenia określone na podstawie parametru BSA wynosiło $\geq 5\%$, aczkolwiek średnie wyjściowe wartości PASI w populacji badaniu nie różniły się jednak od wartości średnich z innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia. Wobec powyższego należy uznać, że charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Chaudhari 2001 jest w dużej mierze zbieżna z kryteriami włączenia obowiązującymi w niniejszej analizie.

We wszystkich badaniach infliksimab stosowano dożylnie w dawce 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi). Dodatkowo w dwóch pracach (Gottlieb 2004, Menter 2007) w trzecim ramieniu podawano infliksimab w dawce 3 mg/kg mc (dawka niższa niż zalecane), a w badaniu Chaudhari 2001 w dawce 10 mg/kg mc (dawka wyższa niż zalecane). W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników uzyskanych w wymienionych grupach. W trakcie trwania badań dozwolone było stosowanie emolientów, szamponów z dziegciem oraz kwasem salicylowym. W badaniach Reich 2005 i Menter 2007 kointerwencje w postaci słabych kortykosteroidów mogły być stosowane dopiero po upływie 10 tyg od rozpoczęcia badania.

Wszystkie odnalezione badania składały się z kilku etapów. W etapie pierwszym po randomizacji jedna grupa otrzymywała infliksimab, a druga placebo w 0, 2 i 6 tyg. badania. W kolejnym etapie w badaniu Gottlieb 2004 po ukończeniu 26 tygodni leczenia pacjenci z $PGA \geq 3$ mogli otrzymać kolejną dawkę interwencji, pozostali pacjenci zostali poddani obserwacji. W badaniu Menter 2007 pacjenci po ukończeniu 14 tygodni terapii zostali ponownie randomizowani do grup stosujących terapię ciągłą lub przerywaną INF. W badaniu Chaudhari 2001 po ukończeniu 10 tygodni terapii pacjenci w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi zostali poddani obserwacji lub leczeniu INF. W trzech badaniach (Reich 2006, Yang 2012, Torii 2010) pacjenci w grupie PLC po ukończeniu 22 tygodni leczenia (Reich 2006), 10 tygodni leczenia (Yang 2012) oraz 14 tygodni leczenia PLC (Torii 2012) otrzymywali aktywną terapię INF.

Wszystkie prace charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane i podwójnie zaślepienie, dla których podano szczegółowy opis metody randomizacji oraz zaślepienia. Wyjątek stanowią badania Menter 2007 i Reich 2005, w których nie podano opisu metody zaślepienia oraz badanie Yang 2012, w którym nie podano informacji o metodzie randomizacji. We wszystkich pracach podano liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z przyczynami.

Wszystkie cztery badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi infliksimabu nad placebo (badania typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 12).

Tabela 12.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
Chaudhari 2001	INF: 11 PLC: 11	48	bd	21,2	bd	6 tyg.	5/5	Centocor Inc & grant COSAT
Gottlieb 2004	INF: 99 PLC: 51	44,4	28,0	19,3	30	6 tyg.	5/5	Centocor Inc
Menter 2007	INF: 314 PLC: 208	44,5	28,6	20,2	27	6 tyg.	4/5	Centocor Inc & Schering- Plough
Reich 2005	INF: 301 PLC: 77	42,8	34	22,9	31	6 tyg.	4/5	Centocor Inc
Torii 2010	INF: 35 PLC: 19	45,6	47,2	32,3	11	6 tyg.	5/5	bd
Yang 2012	INF: 84 PLC: 45	39,6	bd	24,4	bd	6 tyg.	4/5	Xian- Janssen

W tabeli zaprezentowano wyłącznie ramiona poddane dalszej analizie.
Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

6.5. Charakterystyka badań klinicznych ustekinumab vs placebo

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 badań porównujących UST vs PLC:

- Igarashi 2012 [144–146],
- Leonardi 2008 (PHOENIX 1) [147, 148],
- Papp 2008 (PHOENIX 2) [149, 150]
- Tsai 2011 (PEARL) [151]
- Zhu 2013 (LOTUS) [152–155].

Odnalezione prace stanowiły wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne, przy czym trzy prace (Igarashi 2012, Tsai 2011 i Zhu 2013) zostały zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa UST w populacji azjatyckiej, zaś pozostałe dwie mają charakter międzynarodowy.

Populacja docelowa w badaniach obejmowała pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym kryteria włączenia w odniesieniu do PASI były nieznacznie bardziej restrykcyjne ($PASI \geq 12$), niż kryteria włączenia do niniejszej analizy. Najbardziej zaawansowaną postać choroby obserwowano w populacji badania Igarashi 2012.

Trzy prace stanowiły trójramienne porównania, w których UST stosowano we wstrzyknięciach podskórnych w dawkach 45 lub 90 mg podawanych w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tygodni

(dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi). W badaniach Tsai 2011 oraz Zhu 2013 oceniano natomiast wyłącznie UST w dawce 45 mg. W opracowaniach nie podano informacji na temat kointerwencji stosowanych przez pacjentów.

Wszystkie odnalezione badania składały się z kilku etapów. W pierwszym etapie (trwającym 12 tygodni) jedna grupa otrzymywała UST w dawce odpowiednio 45 mg, druga w dawce 90 mg, natomiast w trzeciej stosowano placebo. W kolejnym etapie u wszystkich stosowano aktywne leczenie, przy czym pacjenci z grupy placebo zostali ponownie zrandomizowani do leczenia UST w dawkach 45 mg lub 90 mg. W trzecim etapie (dot. badania PHOENIX-1, PHOENIX-2) pacjenci w zależności od grupy mogli kontynuować leczenie z etapu drugiego lub zostawali losowo przydzielani do innego schematu terapeutycznego opartego na UST lub otrzymywali PLC. Szczegółowy opis założeń metodycznych każdego z badań został przedstawiony w aneksie (Rozdz. 20.2).

Dwie prace (Leonardi 2008, Tsai 2011) charakteryzują się bardzo wysoką wiarygodnością metodologiczną (5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane, podwójnie zaślepione, dla których podano szczegółowy opis wykorzystanych metod oraz w prawidłowy sposób ukryto kod randomizacji. Badanie Papp 2008 oceniono jako wysoce wiarygodne (4 punkty na 5 możliwych), jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione w którym podano prawidłowy opis randomizacji lecz nie podano opisu metody zaślepienia. Wiarygodność metodologiczną w badaniach Igarashi 2012 oraz Zhu 2013 oceniono natomiast na 3 pkt w skali Jadad, ze względu na brak opisu metody randomizacji i zaślepienia. W każdej z prac podano w sposób prawidłowy informacje o liczbie utraconych pacjentów, wraz z przyczynami.

Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi ustekinumabu nad placebo (badania typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 13).

Tabela 13.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
Igarashi 2012	UST 45: 64 UST 90: 62 PLC: 32	47,0	47,4	29,6	9	4 tyg.	3/5	Janssen
Leonardi 2008	UST 45: 255 UST 90: 256 PLC: 255	45,3	26,7	20,1	34	4 tyg.	5/5	Centocor
Papp 2008	UST 45: 409 UST 90: 411 PLC: 410	46,2	26,4	19,6	25	4 tyg.	4/5	Centocor
Tsai 2011	UST 45: 61 PLC: 60	40,7	38,8	24,1	14	4 tyg.	5/5	Centocor
Zhu 2013	UST 45: 160 PLC: 162	39,7	35,1	22,9	9	4 tyg.	3/5	Centocor

W tabeli zaprezentowano wyłącznie ramiona poddane dalszej analizie.
Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

6.6. Charakterystyka badania klinicznego ustekinumab vs etanercept

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące UST i ETA:

- Griffiths 2010 (ACCEPT) [156].

W badaniu uczestniczyli pacjenci z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym kryteria włączenia w odniesieniu do PASI były nieznacznie bardziej restrykcyjne ($PASI \geq 12$), niż kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Praca stanowiła trójramienne porównanie, w którym UST stosowano we wstrzyknięciach podskórnych w dawkach 45 mg lub 90 mg podawanych w 0. i 4. tyg. (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi), natomiast ETA stosowano we wstrzyknięciach podskórnych 50 mg BIW (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi). Nie podano informacji o stosowanych kointerwencjach.

Badanie składało się z dwóch etapów. W pierwszym (12 tyg.) wszystkie grupy otrzymywały aktywne leczenie zgodne z randomizacją, po czym przez kolejne 4 tygodnie pacjenci nie otrzymywali aktywnego leczenia. Następnie pacjenci z grupy ETA, którzy nie uzyskali odpowiedzi otrzymali leczenie UST 90 mg, a pacjenci z grupy UST kontynuowali leczenie tym preparatem. Leczenie przerywano u pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu.

Badanie Griffiths 2010 charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością metodologiczną (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), ze względu na brak podwójnego zaślepienia. W badaniu natomiast w sposób poprawny opisano metodę randomizacji i podano ilość utraconych pacjentów w ciągu 12 tygodni leczenia wraz z przyczynami.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic każdej z grup leczonych ustekinumabem nad grupą etanerceptu (badanie typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 13).

Tabela 14.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
Griffiths 2010	UST 45: 209 UST 90: 347 ETA: 347	45,2	25,4	19,5	28	UST: 4 tyg. ETA: 12 tyg.	3/5	Centocor

Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

6.7. Charakterystyka badania klinicznego dla porównania różnych schematów dawkowania etanerceptu

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania porównujące dwa różne schematy dawkowania ETA:

- Ortonne 2013 (NAIL) [157–159],
- Strohal 2012 (PRISTINE) [160, 161].

Odnalezione prace stanowiły wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne, przy czym tylko badanie Strohal 2012 zostało utrzymane w reżimie podwójnego zaślepienia.

W badaniach uczestniczyli pacjenci z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, a kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz/lub BSA były spójne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Dodatkowo, do badania Ortonne 2013 kwalifikowano pacjentów z zajęcią przez łuszczycę co najmniej jedną płytką paznokcia.

W obu pracach w pierwszej fazie etanercept stosowano podskórnie w dawce 50 mg OW lub 50 mg BIW (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi), natomiast po upływie 12 tyg. wszyscy pacjenci otrzymywali ETA w dawce 50 mg OW. W badaniu Strohal 2012 stosowanie terapii miejscowych było niedozwolone w ciągu pierwszych 12 tygodni za wyjątkiem miejscowych kortykosteroidów o umiarkowanej sile działania podawanych wyłącznie w okolicy skóry głowy, pachwin i dołu pachowego. Po 12. tygodniu terapii leczenie miejscowe było dozwolone i dobierane według uznania badacza. W badaniu Ortonne 2013 nie podano informacji na temat stosowanych kointerwencji.

Badanie Ortonne 2013 charakteryzuje się niską wiarygodnością metodologiczną (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), ze względu na brak podwójnego zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Badanie Strohal 2012 oceniono natomiast na 4 pkt w skali Jadad (brak opisu metody randomizacji).

W żadnym z badań nie zdefiniowano testowanej hipotezy wyjściowej.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 20.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 15).

Tabela 15.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania różnych schematów etanerceptu

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
Ortonne 2013	ETA 50 OW: 33 ETA 50 BIW: 36	45,8	bd	18,2	bd	24 tyg.	2/5	Pfizer
Strohal 2012	ETA 50 OW: 137	43,9	32,9	21,1	31	12 tyg.	4/5	Abbott

Badanie	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	ŁZS (% pts.)	OI ^a	J	Sponsor
ETA 50 BIW: 136								

W tabeli zaprezentowano wyłącznie ramiona poddane dalszej analizie.
Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

6.8. Ocena homogeniczności badań klinicznych do celów porównania pośredniego

Nie odnaleziono prac pozwalających na porównanie w sposób bezpośredni ADA z pozostałymi komparatorami (ETA, INF, UST), w związku z czym do oceny porównawczej wymienionych technologii niezbędne jest przeprowadzenie porównania pośredniego. W celu określenia zasadności porównania pośredniego adalimumabu względem innych leków biologicznych na podstawie dostępnych doniesień naukowych wykonano analizę homogeniczności odnalezionych badań, w ramach której oceniano spójności pomiędzy badaniami w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a także zgodności w zakresie analizowanych punktów końcowych. Ponadto oceniono czy ryzyko wyjściowe (prawdopodobieństwo zdarzenia w grupie placebo) nie różni się pomiędzy badaniami.

6.8.1. Metodyka

Wszystkie prace włączone do analizy opisywały randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w układzie równoległym. Niemal wszystkie badania przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia. Wyjątek stanowiły 2 badania, jedno porównujące UST vs ETA oraz drugie oceniające skuteczność różnych schematów dawkowania ETA, w których pacjenci byli świadomi otrzymywanej interwencji. W większości przypadków jakość metodologiczna ocenianych badań była wysoka i kształtowała się na poziomie od 4 do 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad. Wiarygodność metodologiczna czterech prac została oceniona jako umiarkowana (Asahina 2010, Igarashi 2012, Zhu 2013, Griffiths 2010; 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad) a jednej jako niska (Ortonne 2013; 2 na 5 pkt w skali Jadad).

W większości przypadków porównania zostały przeprowadzone w oparciu o duże liczebnie próby, przekraczające 100 pacjentów. Jedynie w pięciu badaniach zrekrutowano mniejszą liczbę pacjentów (Asahina 2010, N = 89, Gordon 2006, N = 97, Chaudhari 2001, N = 22, Torii 2010, N = 54 oraz Ortonne 2013, N = 69). Okres interwencji w pierwszym etapie odnalezionych badań wahał się od 4 do 24 tygodni, przy czym wszystkie badania raportowały wyniki pozwalające na przeprowadzenie oceny skuteczności w porównywalnym okresie obserwacji tj. od 10 do 12 tygodni. Wyjątek stanowi badanie Asahina 2010, w którym punkty końcowe dotyczące skuteczności raportowano wyłącznie w 16 tyg. leczenia. Z tego powodu, w ramach niniejszej analizy, przeprowadzona zostanie analiza wrażliwości po wykluczeniu wyników badania Asahina 2010. W analizie bezpieczeństwa większość badań raportuje wyniki w okresie obserwacji od 10–16 tygodni. W pracy Gottlieb 2004 bezpieczeństwo oceniano w okresie 30 tygodni a w czterech innych badaniach, okres obserwacji w analizie

bezpieczeństwa wynosił 24 tygodnie (Asahina 2010, Reich 2005, Ortonne 2013, Stohal 2012). (Tabela 19). Wobec powyższego w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych prac, natomiast wykonano dodatkowo analizę wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 oraz Asahina 2010 i Reich 2005, Stohal 2012, Ortonne 2013 której celem było ujednolicenie długości okresów obserwacji w porównaniu pośrednim. Dodatkowo w pracy Gottlieb 2003 wyniki dla wystąpienia ciężkich działań niepożądanych raportowano po 24 tyg. w związku z czym dla tego punktu końcowego wykonano analizę wrażliwości, w której nie uwzględniono także wyników tej pracy.

Wszystkie włączone badania ukierunkowano na wykazanie przewagi (*superiority*) względem placebo lub innego aktywnego leczenia (Griffiths 2010: UST vs ETA). Wyjątek stanowią prace Ortonne 2013 oraz Stohal 2012, porównujące różne schematy dawkowania ETA, które nie zdefiniowały testowanej hipotezy wyjściowej oraz prace Strober 2011 i Gottlieb 2011, które zaprojektowano w celu wykazania przewagi briakinumabu nad ETA oraz PLC.

W większości badań wyniki analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, włączając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W części prac, szczególnie przy raportowaniu wyników w analizie bezpieczeństwa, wykorzystano zmodyfikowaną ITT (mITT), uwzględniającą jedynie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badań włączonych do niniejszej analizy zostały zebrane poniżej (Tabela 16.) oraz aneksie (Rozdz. 20.2).

6.8.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną bądź ciężką postacią łuszczycy plackowatej, zdefiniowaną jako PASI ≥ 10 oraz BSA ≥ 10 . Wyjątek stanowiły prace Chaudhari 2001 oraz Gordon 2006, w których stosowano wprawdzie mniej restrykcyjne kryterium kwalifikacji pacjentów do badania (BSA ≥ 5), aczkolwiek charakterystyka wyjściowa populacji w tych badaniach nie odbiegała od charakterystyki pozostałych badań. W 2 pracach populację badaną stanowili pacjenci z dodatkowo zajęłą owłosioną skórą głowy (Bagel 2011) lub zajęłą co najmniej jedną płytką paznokcia (Ortonne 2013), przy czym nie ma podstaw aby stwierdzić, iż pacjenci ci będą odpowiadać na leczenie biologiczne w inny sposób niż pacjenci z zajętymi innymi rejonami ciała.

Głównym kryterium wykluczającym we wszystkich badaniach były choroby towarzyszące, które mogły zakłócić przebieg badania oraz inne postacie łuszczycy, jako formy przeważające nad łuszczycą plackowatą. Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. 20.2).

We wszystkich badaniach przeważał odsetek mężczyzn. Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań był zbliżony i oscylował wokół 45 lat. Średni czas trwania choroby nie był krótszy niż 13 lat, natomiast przeciętny wynik PASI na początku badania wahał się w granicach od 16,3 do 32,3 przy

czym w większości badań oscylował w granicach 18–24. Analogicznie, przeciętny wynik BSA na początku badania wynosił od 24% do 48%, przy czym przy czym w większości badań oscylował w granicach 24–32%. W badaniach Chaudhari 2001, Yang 2012 oraz Ortonne 2013 nie został on podany. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono poniżej (Tabela 17) oraz w aneksie (Rozdz. 20.2).

6.8.3. Komparatory

W większości włączonych badań komparatorem było placebo, natomiast w trzech badaniach porównywano aktywne terapie między sobą, przy czym w pierwszym UST oceniano względem ETA, podczas gdy w dwóch pozostałych porównywano różne dawki ETA.

Wspólną grupą referencyjną dla wszystkich ocenianych interwencji stanowi placebo, natomiast badania z aktywnymi komparatorami umożliwiają rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego metodą MTC, zwiększając tym samym stabilność oraz precyzję wyników.

We wszystkich badaniach w czasie trwania interwencji ogólnoustrojowa terapia towarzysząca nie była dozwolona, co zapewnia homogeniczność zarówno grup badanych, jak również referencyjnych.

6.8.4. Punkty końcowe

W większości włączonych do analizy prac oceniano wpływ terapii na poprawę wyniku w skali PASI kolejno o: co najmniej 50% (PASI50), 75% (PASI75), 90% (PASI90) i 100% (PASI100), przy czym PASI75 był głównym punktem końcowym w 23 spośród 26 włączonych badań. Wyjątek stanowiły trzy prace (Bagel 2011, Chaudhari 2001, Ortonne 2013), w których ocena PASI75 była drugorzędowym punktem końcowym (w pierwszej kolejności oceniano w nich odpowiednio stopień zajęcia owłosionej skóry głowy, nasilenie zmian łuszczycowych w ocenie lekarza oraz stopień nasilenia zmian łuszczycy paznokciowej). Wszystkie wymienione punkty końcowe mają istotne klinicznie znaczenia dla pacjentów z łuszczycą [89], w związku z czym zostaną one uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności, jakie najczęściej oceniano w analizowanych pracach to odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali PGA (23 badania) oraz bezwzględną zmianę wyniku w skali DLQI – samoocena pacjenta (17 badań). W kilku pracach oceniano także zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 (8 badań). Analiza skuteczności terapii wyrażona w skali PGA zalecana jest przez EMA jako uzupełnienie oceny w skali PASI [89], ocena jakości życia związanej z dolegliwościami skórnymi (DLQI) stanowi natomiast istotny z punktu widzenia klinicznego punkt końcowy, który może być przydatny do oceny stopnia zaawansowania łuszczycy, dlatego też oba te punkty końcowe uwzględniono w ramach porównania pośredniego. Zmiana wartości SF-36 raportowana była rzadko, niejednokrotnie w sposób

uniemożliwiający użycie wyniku w obliczeniach i analizach statystycznych. W związku z powyższym ocena jakości życia w skali SF-36 nie będzie analizowana w ramach porównania pośredniego.

W ramach analizy bezpieczeństwa raportowano ryzyko działań niepożądanych ogółem, ryzyko przedwczesnego przerwania udziału w badaniu bez względu na przyczynę, ryzyko przedwczesnego przerwania udziału w badaniu ze względu na wystąpienie działania niepożądanego. Punkty te zostały uwzględnione w analizie pośredniej. Nie uwzględniono natomiast takich punktów końcowych jak: poważne infekcje, poważne działania niepożądane, nowotwory, zdarzenia wątrobowe i zgony, gdyż z uwagi na niską częstość tych zdarzeń uzyskane wyniki byłyby wysoce nieprecyzyjne i nie wnosiłyby żadnej wartości informacyjnej.

6.8.5. Ryzyko wyjściowe

Porównanie ryzyka wyjściowego (w grupach kontrolnych przyjmujących placebo) pomiędzy poszczególnymi badaniami pozwala na pośrednią ocenę jednorodności badań, gdyż przy założeniu homogeniczności populacji oraz zbliżonych warunków badania, ryzyko zdarzeń w grupie otrzymującej tą samą interwencję powinno być zbliżone.

Analizę przeprowadzono w sposób jakościowy, wskazując, która grupa może być faworyzowana na skutek różnic między ryzykiem w grupach placebo. W przypadku punktów końcowych pozytywnych (np. uzyskanie PASI75) przeszacowana może być ta interwencja, dla której ryzyko wyjściowe było niższe, natomiast w przypadku punktów końcowych negatywnych (działania niepożądane, wycofanie z badania) faworyzowana może być ta interwencja, dla której ryzyko jest wyższe.

W analizie skuteczności większość badań wykazywała porównywalny poziom odpowiedzi u pacjentów otrzymujących PLC, który wahał się w przedziale od 0% do 7% dla PASI75, od około 0% do 4% w odniesieniu do PASI90, oraz od około 1% do 10% w odniesieniu do oceny PGA, natomiast zmiana oceny DLQI wynosiła w poszczególnych pracach od -2,6 do 1,0.

W 3 badaniach stwierdzono wyższy poziom odpowiedzi w grupie placebo (niż w większości pozostałych badań). Jedno badanie dotyczyło porównania ADA vs PLC (Saurat 2008, 15% oraz 8% pacjentów uzyskujących odpowiednio PASI75 oraz PASI90, zmiana DLQI na poziomie -3,4), drugie stanowiło porównanie infliksimabu z placebo (Chaudhari 2001, 18% pacjentów uzyskujących PASI75), natomiast trzecie porównania UST vs PLC (Zhu 2013, 11% pacjentów uzyskujących PASI75, 15% uzyskujących ocenę 0/1 w skali PGA) (Tabela 19). Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że różnice w badaniach Saurat 2008 oraz Chaudhari 2001 związane są z niską liczebnością grup kontrolnych obu badań, a co za tym idzie mają charakter przypadkowy. Zaobserwowanych rozbieżności w badaniu Zhu 2013 nie udało się wyjaśnić różnicami w charakterystyce populacji, czy warunkach badania. Wobec powyższego w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych prac, natomiast wykonano dodatkowo analizę wrażliwości po wykluczeniu wspomnianych trzech prac (Chaudhari 2001, Saurat 2008 i Zhu 2013).

Analiza punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa poszczególnych terapii wykazała porównywalny poziom ryzyka wyjściowego w większości analizowanych opracowań. Jedyne znaczący wyjątek stanowiła praca Gottlieb 2004, w której odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenia wyniósł 73% okresie 30 tygodni.

6.8.6. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że większość włączonych do analizy klinicznej badań charakteryzuje się wysokim poziomem homogeniczności w obszarach populacji, metodyki oraz pozwalają na przeprowadzenie pośredniego porównania skuteczności w ramach wspólnych punktów końcowych. Zaobserwowane niejednorodności obejmują przede wszystkim różnice w długości okresu obserwacji pomiędzy badaniami. Niektóre prace zostały zaprojektowane kilkietapowo i zakładały zmianę leczenia w poszczególnych momentach okresu obserwacji, co niekiedy związane było z przeprowadzeniem powtórnej randomizacji. Należy jednak podkreślić, iż wyniki uzyskane dla dłuższych okresów czasu mogą być obarczone znaczną niepewnością ze względu na różnice protokołów poszczególnych badań, stąd porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone przy uwzględnieniu wyników raportowanych jedynie dla I etapu poszczególnych badań.

W ramach analizy homogeniczności zidentyfikowano trzy badania, w których prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w odniesieniu do PASI75 w grupie kontrolnej była znacząco wyższe niż w pozostałych opracowaniach. W pięciu innych pracach dane dotyczące bezpieczeństwa raportowane były dla dłuższego okresu obserwacji.

W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia w oparciu o wszystkie dostępne badania. Wykonano dodatkowo analizy wrażliwości w celu weryfikacji, w jakim stopniu zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami, mogą wpływać na uzyskane wyniki porównania pośredniego.

Tabela 16.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie ^a	Schemat		N	OI ^b (tyg.)	Okres raportowania danych ^b (tyg.)		Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		J	
		RCT	DB			Sk	Bp		Sk	Bp		
Asahina 2010	ADA vs PLC	TAK	TAK	89	24	16	24	superiority	mITT	mITT	3/5	
Gordon 2006	ADA vs PLC	TAK	TAK	97	12		12	superiority	mITT	mITT	5/5	
Menter 2008	ADA vs PLC	TAK	TAK	1212	16		12 i 16	superiority	ITT	ITT	5/5	
Saurat 2008	ADA vs PLC	TAK	TAK	161	16		12 i 16	superiority	ITT	mITT	5/5	
Gottlieb 2003	ETA 25 BIW vs PLC	TAK	TAK	112	24	12	12	24	superiority	mITT	mITT	5/5
Kerkhof 2008	ETA 50 OW vs PLC	TAK	TAK	142	12		12	superiority	mITT	mITT	4/5	
Bagel 2011	ETA 50 BIW vs PLC	TAK	TAK	122	12		12	superiority	ITT	mITT	4/5	
Gottlieb 2011	ETA 50 BIW vs PLC	TAK	TAK	209	12		12	superiority (brakinumab vs ETA)	ITT	mITT	4/5	
Strober 2011	ETA 50 BIW vs PLC	TAK	TAK	211	12		12	superiority (brakinumab vs ETA)	ITT	mITT	4/5	
Tyring 2006	ETA 50 BIW vs PLC	TAK	TAK	618	12		12	superiority	ITT	ITT	5/5	
Leonardi 2003	ETA 25 BIW vs PLC	TAK	TAK	492	12		12	superiority	mITT	mITT	4/5	
	ETA 50 BIW vs PLC											
Papp 2005	ETA 25 BIW vs PLC	TAK	TAK	583	12		12	superiority	mITT	mITT	5/5	
	ETA 50 BIW vs PLC											
Chaudhari 2001	INF vs PLC	TAK	TAK	22	6		10	superiority	ITT	ITT	5/5	
Gottlieb 2004	INF vs PLC	TAK	TAK	150	6	10	30	superiority	ITT	mITT	5/5	
Menter 2007	INF vs PLC	TAK	TAK	522	6	10	14	superiority	ITT	mITT	4/5	
Reich 2005	INF vs PLC	TAK	TAK	378	6	10	24	superiority	ITT	mITT	4/5	
Torii 2010	INF vs PLC	TAK	TAK	54	6	10	14	superiority	ITT	ITT	5/5	

Badanie	Porównanie ^a	Schemat		N	OI ^b (tyg.)	Okres raportowania danych ^b (tyg.)		Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		J
		RCT	DB			Sk	Bp		Sk	Bp	
Yang 2012	INF vs PLC	TAK	TAK	129	6	10		superiority	ITT	ITT	4/5
Igarashi 2012	UST 45 vs PLC	TAK	TAK	158	4	12		superiority	mITT	mITT	3/5
	UST 90 vs PLC										
Leonardi 2008	UST 45 vs PLC	TAK	TAK	736	4	12		superiority	ITT	mITT	5/5
	UST 90 vs PLC										
Papp 2008	UST 45 vs PLC	TAK	TAK	1230	4	12		superiority	ITT	mITT	4/5
	UST 90 vs PLC										
Tsai 2011	UST 45 vs PLC	TAK	TAK	121	4	12		superiority	ITT	ITT	5/5
Zhu 2013	UST 45 vs PLC	TAK	TAK	322	4	12		superiority	ITT	ITT	3/5
Griffiths 2010	UST 45 vs ETA	TAK	NIE	903	UST: 4 ETA: 12	12		superiority	ITT	ITT	3/5
	UST 90 vs ETA										
Ortonne 2013	ETA 50 OW vs ETA 50 BIW	TAK	NIE	69	12	12	24	Nie testowano różnic między grupami	mITT	mITT	2/5
Strohal 2012	ETA 50 OW vs ETA 50 BIW	TAK	TAK	273	12	12	24	Nie testowano różnic między grupami	ITT	mITT	4/5

a) Grupy włączone do analizy klinicznej;

b) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją.

Tabela 17.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie ^a	Populacja	Średni wiek (lata)	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (lata)	Nasilenie choroby	
						PASI (pkt)	%BSA
Asahina 2010	ADA vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	44	87%	14,8	29,7	48%
Gordon 2006	ADA vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	44,5	68%	19,9	16,3	29%

Badanie	Porównanie ^a	Populacja	Średni wiek (lata)	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (lata)	Nasilenie choroby	
						PASI (pkt)	%BSA
Menter 2008	ADA vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	44,5	66%	18,2	18,9	26%
Saurat 2008	ADA vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	42,2	65%	18,2	19,9	32%
Gottlieb 2003	ETA 25 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	47,4	62%	21,5	18,6	32%
Kerkhof 2008	ETA 50 OW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,2	59%	18,7	21,3	28%
Bagel 2011	ETA 50 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej z zajęta owłosioną skórą głowy	18-71 ^b	56%	1-49 ^b	8-46 ^b	7-85% ^b
Gottlieb 2011	ETA 50 BIW vs PLC	Ciężka postać łuszczycy plackowatej	43,4	70%	17,7	19,1	24%
Strober 2011	ETA 50 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,1	62%	15,3	18,4	24%
Tyring 2006	ETA 50 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,7	67%	19,9	18,2	27%
Leonardi 2003	ETA 25 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,3	65%	18,5	18,4	29%
	ETA 50 BIW vs PLC						
Papp 2005	ETA 25 BIW vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,1	65%	20,5	19,1	28%
	ETA 50 BIW vs PLC						
Chaudhari 2001	INF vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	48	68%	bd	21,2	bd
Gottlieb 2004	INF vs PLC	Ciężka postać łuszczycy plackowatej	44,4	70%	16 ^c	19,3	28%
Menter 2007	INF vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	44,5	67%	18,6	20,2	29%
Reich 2005	INF vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	42,8	71%	18,7	22,9	34%
Torii 2010	INF vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej, 30% pacjentów z towarzyszącą łuszczycowym zapaleniem stawów	45,6	67%	13,1	32,3	47%
Yang 2012	INF vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	39,6	73%	16,0	24,4	bd
Igarashi 2012	UST 45 vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	47,0	80%	16,4	29,6	47%
	UST 90 vs PLC						

Badanie	Porównanie ^a	Populacja	Średni wiek (lata)	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (lata)	Nasilenie choroby	
						PASI (pkt)	%BSA
Leonardi 2008	UST 45 vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,3	70%	19,9	20,1	27%
	UST 90 vs PLC						
Papp 2008	UST 45 vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	46,2	68%	20,1	19,6	26%
	UST 90 vs PLC						
Tsai 2011	UST 45 vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	40,7	85%	12,9	24,1	39%
Zhu 2013	UST 45 vs PLC	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	39,7	77%	bd	22,9	35%
Griffiths 2010	UST 45 vs ETA	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	45,2	68%	18,8	19,5	25%
	UST 90 vs ETA						
Ortonne 2013	ETA 50 OW vs ETA 50 BIW	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej z zajęcią co najmniej jedną płytką paznokcia	45,8	72%	bd	18,2	bd
Strohal 2012	ETA 50 OW vs ETA 50 BIW	Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej	43,9	70%	17,3	21,1	33%

a) Grupy włączone do analizy klinicznej;

a) Zakres;

b) Mediana.

Tabela 18.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	PGA 0/1	DLQI	SF-36	AE ogółem	SAE ogółem	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania (AE)	Zgon	Infekcje SAE	Nowotwory	Zdarzenia wątrobowe
Asahina 2010	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	✓
Gordon 2006	✓	x	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Menter 2008	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Saurat 2008	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x

Badanie	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	PGA 0/1	DLQI	SF-36	AE ogółem	SAE ogółem	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania (AE)	Zgon	Infekcje SAE	Nowotwory	Zdarzenia wątrobowe
Gottlieb 2003	✓	✓	✓	x	x	x ^a	x	x	✓	✓	✓	x	x	x	x
Kerkhof 2008	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
Bagel 2011	✓	✓	✓	x	✓	x	x	✓	✓	x	x	✓	x	✓	x
Gottlieb 2011	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Strober 2011	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Tyring 2006	✓	✓	✓	x	x	x ^a	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Leonardi 2003	✓	✓	✓	x	✓	x ^a	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Papp 2005	✓	✓	✓	x	✓	x ^a	✓	x	x	✓	✓	x	x	x	x
Chaudhari 2001	✓	x	x	x	✓	x	x	x	✓	✓	✓	x	x	x	x
Gottlieb 2004	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	x	x
Menter 2007	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
Reich 2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓
Torii 2010	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓
Yang 2012	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Igarashi 2012	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x
Leonardi 2008	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x
Papp 2008	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x

Badanie	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	PGA 0/1	DLQI	SF-36	AE ogółem	SAE ogółem	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania (AE)	Zgon	Infekcje SAE	Nowotwory	Zdarzenia wątrobowe
Tsai 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Zhu 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
Griffiths 2010	✓	x	✓	x	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Ortonne 2013	✓	✓	x	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Strohal 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
N=26	26	19	23	11	24	17	8	21	24	24	23	15	16	16	4

Zaznaczono ✓, gdy wyniki dostępne były dla dwóch porównywanych ramion.
Znak ✓ (wyróżniony) – pierwszorzędowy punkt końcowy
a) Raportowano tylko jako zmianę względną.

Tabela 19.
Ocena ryzyka wyjściowego (analiza jakościowa)

Badanie	Analiza skuteczności							Analiza bezpieczeństwa				
	Okres obserwacji	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	PGA 0/1	DLQI	Okres obserwacji	AE ogółem	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania (AE)	
Asahina 2010	16 tyg.	4%	16%	0%	bd	9%	1,00	24 tyg.	89%	13%	7%	
Gordon 2006	12 tyg.	4%	bd	bd	0%	bd	-1,30	12 tyg.	67%	4%	2%	
Menter 2008	12 tyg.	5%	bd	2%	1%	4%	-.1,90	16 tyg.	56%	11%	2%	
Saurat 2008	12 tyg.	15%	26%	8%	0%	9%	-3,40	16 tyg.	79%	9%	2%	
Gottlieb 2003	12 tyg.	2%	11%	0%	bd	bd	bd	12 tyg.	bd	27%	7%	
Kerkhof 2008	12 tyg.	2%	9%	2%	bd	4%	-1,20	12 tyg.	bd	22%	7%	
Bagel 2011	12 tyg.	5%	7%	2%	bd	5%	bd	12 tyg.	45%	bd	bd	
Gottlieb 2011	12 tyg.	7%	bd	1%	0%	3%	bd	12 tyg.	55%	7%	0%	

Badanie	Analiza skuteczności							Analiza bezpieczeństwa			
	Okres obserwacji	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	PGA 0/1	DLQI	Okres obserwacji	AE ogółem	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania (AE)
Strober 2011	12 tyg.	7%	bd	4%	0%	4%	bd	12 tyg.	46%	8%	3%
Tyring 2006	12 tyg.	5%	14%	1%	bd	bd	bd	12 tyg.	67%	5%	2%
Leonardi 2003	12 tyg.	4%	14%	1%	bd	5%	bd	n/d	bd	bd	bd
Papp 2005	12 tyg.	3%	9%	1%	bd	4%	bd	12 tyg.	bd	8%	1%
Chaudhari 2001	10 tyg.	18%	bd	bd	bd	9%	bd	10 tyg.	bd	9%	0%
Gottlieb 2004	10 tyg.	6%	22%	2%	bd	10%	-2,6	30 tyg.	63%	73%	bd
Menter 2007	10 tyg.	2%	bd	0%	bd	1%	-0,6	14 tyg.	56%	12%	2%
Reich 2005	10 tyg.	3%	8%	1%	0%	bd	-0,4	24 tyg.	71%	12%	7%
Torii 2010	10 tyg.	0%	11%	0%	bd	11%	-0,4	14 tyg.	58%	21%	5%
Yang 2012	10 tyg.	2%	11%	0%	bd	7%	-1,5	10 tyg.	38%	2%	0%
Igarashi 2012	12 tyg.	6%	13%	3%	bd	10%	-0,30	12 tyg.	66%	13%	6%
Leonardi 2008	12 tyg.	3%	10%	2%	0%	4%	-0,60	12 tyg.	48%	5%	2%
Papp 2008	12 tyg.	4%	10%	1%	0%	5%	-0,50	12 tyg.	50%	4%	2%
Tsai 2011	12 tyg.	5%	13%	2%	0%	8%	-0,50	12 tyg.	50%	17%	5%
Zhu 2013	12 tyg.	11%	20%	3%	1%	15%	-1,90	12 tyg.	39%	2%	1%

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Analiza skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających adalimumab w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 16 tygodni (Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010) i 12 tygodni (Gordon 2006). Kumulacje ilościowe (metaanalizy) przeprowadzono uwzględniając wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

7.1.1. Odpowiedź PASI 75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich pracach. W badaniu Gordon 2006 raportowano wyniki tylko po 12 tygodniach, natomiast w badaniu Asahina 2010 tylko po 16 tyg. W pozostałych pracach wyniki raportowano oddzielnie dla dwóch okresów. We wszystkich pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ADA.

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (RB = 8,64 [4,47; 16,68]; NNT = 2 [2; 2]), przy czym stwierdzono statystycznie istotną heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Wydaje się, że największy wpływ na heterogeniczność wyników miało badanie Saurat 2008 w którym prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi w grupie kontrolnej było znacznie wyższe niż w innych badaniach. Nie zidentyfikowano uzasadnienia tej obserwacji (Tabela 20).

Tabela 20.
Uzyskanie PASI 75 dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	16	27/43 (63)	2/46 (4)	14,44 [3,65; 57,11]	2 [2; 3]	<0,001	W
Gordon 2006	12	24/45 (53)	2/52 (4)	13,87 [3,47; 55,46]	3 [2; 3]	<0,001	W
Menter 2008	12	554/814 (68)	20/398 (5)	13,54 [8,81; 20,81]	2 [2; 2]	<0,001	W
	16	578/814 (71)	26/398 (7)	10,87 [7,48; 15,80]	2 [2; 2]	<0,001	W
Saurat 2008	12	83/108 (77)	8/53 (15)	5,09 [2,67; 9,72]	2 [2; 2]	<0,001	W
	16	86/108 (80)	10/53 (19)	4,22 [2,40; 7,44]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	715/1010 (71)	40/549 (7)	8,64 [4,47; 16,68]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 66\%$, $p = 0,03$							
Metaanaliza nieuwzględnione badanie Saurat 2008	12–16	629/902 (70)	30/496 (6)	11,19 [7,89; 15,88]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,88$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.1.2. Odpowiedź PASI 50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 3 pracach (Asahina 2010, Gordon 2006, Saurat 2008). W badaniu Gordon 2006 podano wyniki tylko dla grupy ADA, co uniemożliwia włączenie tego badania do kumulacji ilościowej.

Kumulacja wyników dwóch badań dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (RB = 3,27 [2,33; 4,60]; NNT = 2 [2; 3]). Analiza nie wykazała heterogeniczności danych (Tabela 21).

Tabela 21.
Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	16	35/43 (81)	9/46 (20)	4,16 [2,28; 7,60]	2 [2; 3]	<0,0001 ^a	W
Gordon 2006	12	34/45 (76)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	<0,001	n/d
Saurat 2008	12	98/108 (91)	14/53 (26)	3,44 [2,18; 5,41]	2 [2; 2]	<0,001	W
	16	95/108 (88)	16/53 (30)	2,91 [1,92; 4,41]	2 [2; 2]	<0,0001 ^a	W
Metaanaliza	16	130/151 (79)	25/99 (25)	3,27 [2,33; 4,60]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,34$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.1.3. Odpowiedź PASI 90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC, jednak w badaniu Gordon 2006 wyniki podano tylko dla grupy ADA, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z uwzględnieniem tej pracy.

Kumulacja ilościowa wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść ADA po 16 tygodniach leczenia (RB = 12,65 [3,00; 53,41]; NNT = 3 [3;3]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami 3 włączonych badań. Wydaje się, że największy wpływ na heterogeniczność wyników miało badanie Saurat 2008, ze względu na względnie wysoki odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź w grupie placebo (Tabela 22).

Tabela 22.
Uzyskanie PASI 90 dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	12	17/43 (40)	0/46 (0)	37,39 [2,32; 603,17]	3 [2; 5]	<0,001	W
Gordon 2006	12	11/45 (24)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	bd	n/d
Menter 2008	12	301/814 (37)	8/398 (2)	18,40 [9,21; 36,74]	3 [3; 4]	<0,001	W
	16	366/814 (45)	8/398 (2)	22,37 [11,22; 44,60]	3 [3; 3]	<0,001	W
Saurat 2008	12	52/108 (48)	4/53 (8)	6,38 [2,44; 16,70]	3 [2; 4]	<0,001	W
	16	55/108 (51)	6/53 (11)	4,58 [2,11; 9,94]	3 [2; 4]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	449/1010 (44)	11/497 (2)	12,65 [3,00; 53,41]	3 [3; 3]	0,0005	Ś
Test heterogeniczności: $I^2 = 82\%$, $p = 0,0044$							
Metaanaliza nieuwzględnione badanie Saurat 2008	12–16	383/857 (45)	8/444 (2)	23,02 [11,79; 44,92]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,73$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.1.4. Odpowiedź PASI 100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w 3 pracach porównujących ADA z PLC. W badaniach Saurat 2008 i Menter 2008 dostępne były dane po 12 i 16 tygodniach, natomiast w trzeciej pracy (Gordon 2006) tylko po 12 tygodniach. We wszystkich stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ADA.

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (RB = 17,38 [7,45; 40,55]). NNT = 6 [5; 7]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 23).

Tabela 23.
Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Gordon 2006	12	5/45 (11)	0/52 (0)	12,67 [0,72; 223,08]	9 [5; 73]	<0,001	N
Menter 2008	12	114/814 (14)	3/398 (1)	18,58 [5,94; 58,10]	8 [7; 10]	<0,001	W
	16	163/814 (20)	4/398 (1)	19,92 [7,44; 53,34]	6 [5; 7]	<0,001	W
Saurat 2008	12	12/108 (11)	0/53 (0)	12,39 [0,75; 205,27]	9 [6; 22]	0,009	N
	16	18/108 (17)	1/53 (2)	8,83 [1,21; 64,41]	7 [5;15]	0,004	W
Metaanaliza	12–16	186/967 (19)	5/503 (1)	17,38 [7,45; 40,55]	6 [5; 7]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,7534$

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

7.1.5. Zmiana wyniku PASI

Zmianę wyniku PASI analizowano tylko w badaniu Saurat 2008, w którym stwierdzono, iż w grupie ADA poprawa w skali PASI na zakończenie 16-tyg. okresu leczenia była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC (MD = -12,10 [-15,24; -8,96]) (Tabela 24).

Tabela 24.
Zmiana wyniku PASI dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	ADA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G
		N	Srednia (±SD)	N	Srednia (±SD)			
Saurat 2008	16	108	-16,70	53	-4,60	-12,10 [-15,24; -8,96]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.1.6. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI, zdefiniowaną jako procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej, analizowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W pracy Asahina 2010 nie raportowano miary rozrzutu uzyskanej wartości, w związku z tym nie udało się przeprowadzić kumulacji ilościowej oraz wiarygodnego porównania z PLC dla tego badania.

We wszystkich pracach, oprócz Asahina 2010 stwierdzono, że ADA istotnie statystycznie poprawia wynik PASI zarówno po 12, jak i po 16 tygodniach leczenia. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (WMD = 58,56 [38,80; 78,32]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 25)

Tabela 25.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	ADA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Asahina 2010	12	43	72,5 (bd)	46	11,6 (bd)	60,90 [bd]	bd	N
	16	43	74,8 (bd)	46	13,6 (bd)	61,20 [bd]	bd	N
Gordon 2006	12	45	70 (80,1) ^a	52	14 (81) ^a	56,00 [28,37; 88,13]	<0,001	W
Menter 2008	12	814	76 (302,4) ^a	398	15 (302,4) ^a	61,00 [24,75; 97,25]	<0,001	W
Saurat 2008	12	108	81 (106,7) ^a	53	21 (106,7) ^a	60,00 [24,93; 95,07]	<0,001	W
	16	108	80,8 (105,5) ^a	53	21,5 (105,5) ^a	59,30 [24,62; 93,98]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	967	n/a	503	n/a	58,56 [38,80; 78,32]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I² = 0%, p = 0,7534

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

a) Wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p)

7.1.7. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC, przy czym w badaniu Gordon 2006 przedstawiono wyniki tylko w grupie ADA, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z placebo. We wszystkich pozostałych pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść ADA.

Kumulacja wyników trzech badań (Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (RB = 11,83 [8,14; 17,21], NNT = 2 [2; 2]). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych do analizy ilościowej (Tabela 26).

Tabela 26.
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumabu vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	12	26/43 (60)	4/46 (9)	6,95 [2,64, 18,29]	2 [2; 3]	<0,001	W
Gordon 2006	12	22/45 (49)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	<0,05	n/d
Menter 2008	12	488/814 (60)	16/398 (4)	14,91 [9,20, 24,18]	2 [2; 2]	<0,001	W
	16	506/814 (62)	17/398 (4)	14,55 [9,11; 23,24]	2 [2; 2]	<0,001	W
Saurat 2008	12	72/108 (67)	5/53 (9)	7,07 [3,04, 16,45]	2 [2; 3]	<0,001	W
	16	79/108 (73)	6/53 (11)	6,46 [3,02, 13,85]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	611/965 (63)	27/497 (5)	11,83 [8,14; 17,21]	2 [2; 2]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I² = 54%, p = 0,11

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.1.8. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” w skali PGA podano tylko w badaniu Menter 2008, gdzie po 12 tygodniach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść ADA (RR = 21,19 [6,79; 66,13], NNT = 7 [6; 8]) (Tabela 27).

Tabela 27.
Uzyskanie oceny PGA „czysta” dla porównania adalimumabu vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Menter 2008	12	130/814 (16)	3/398 (1)	21,19 [6,79; 66,13]	7 [6; 8]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.1.9. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia w skali DLQI analizowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W badaniu Gordon 2006 raportowano wyniki tylko po 12 tygodniach, natomiast w badaniu Asahina 2010 tylko po 16 tyg. W pozostałych pracach wyniki raportowano oddzielnie dla dwóch okresów. Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 3,2 punkty [19]. We wszystkich pracach stwierdzono istotnie statystycznie oraz klinicznie większą poprawę jakości życia w skali DLQI w grupie ADA.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie i klinicznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -6,53 [-7,23; -5,84]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczność między wynikami badań uwzględnionymi w kumulacji ilościowej (Tabela 28).

Tabela 28.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	ADA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Asahina 2010	16	43	-5,10 (5,73)	46	1,00 (6,96)	-6,10 [-8,74; -3,46]	<0,001	W
Gordon 2006	12	45	-10,80 (7,57)	52	-1,30 (7,11)	-9,50 [-12,67; -6,33]	<0,001	W
Menter 2008	16	808	-8,40 (6,52)	397	-1,90 (6,60)	-6,50 [-7,29; -5,71]	<0,001	W
Saurat 2008	12	103	-9,10 (6,70)	53	-3,40 (6,47)	-5,70 [-7,87; -3,53]	<0,001	W
	16	103	-9,10 (6,70)	53	-3,40 (6,47)	-5,70 [-7,87; -3,53]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	999	n/a	548	n/a	-6,53 [-7,23; -5,84]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: $I^2 = 25,83\%$, $p = 0,2567$

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia..

7.1.10. Względna zmiana DLQI

W badaniach porównujących adalimumab z placebo nie oceniano względnej (procentowej) zmiany jakości życia mierzonej w kwestionariuszu DLQI.

7.1.11. Zmiana wyniku SF-36

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 PCS analizowano w 3 włączonych do analizy prac porównujących ADA z PLC; w badaniu Gordon 2006 po 12 tygodniach oraz w badaniach Menter 2008 i Asahina 2010 po 16 tygodniach terapii.

Komponenta fizyczna (PCS)

Po 16 tygodniach terapii komponenta PCS uległa istotnie statystycznej poprawie w populacji pacjentów z badań Asahina 2010 i Menter 2008. Podobnej zależności nie zaobserwowano w 12 tyg. terapii w badaniu Gordon 2006.

Kumulacja ilościowa otrzymanych wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12–16 tyg. wykazała istotną statystycznie różnicę w grupie ADA (WMD = 3,45 [2,49; 4,42]) w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących leczenia aktywnego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami badań (Tabela 29).

Tabela 29.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Oł [tyg.]	ADA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Asahina 2010	16	43	4,60 (7,76)	46	-0,40 (7,34)	5,00 [1,89; 8,11]	0,0016 ^a	W
Gordon 2006	12	45	3,60 (11,32)	52	0,50 (10,60)	3,10 [-1,29; 7,49]	0,118	N
Menter 2008	16	808	3,70 (8,70)	397	0,40 (8,64)	3,30 [2,26; 4,34]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	896	n/a	495	n/a	3,45 [2,49; 4,42]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0%, p = 0,5895								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

a) Obliczenia własne

Komponenta psychiczna (MCS)

We wszystkich pracach oceniających komponentę MCS stwierdzono znamienne różnice na korzyść ADA.

Kumulacja wyników dla okresu obserwacji 12–16 tygodni wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości zdrowia psychicznego w grupie ADA (WMD = 3,85 [2,67; 5,03]) w stosunku do braku

aktywnego leczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 30).

Tabela 30.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	ADA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Srednia (±SD)	N	Srednia (±SD)			
Asahina 2010	16	43	2,40 (10,24)	46	-2,60 (10,56)	5,00 [0,68; 9,32]	0,0234	W
Gordon 2006	12	45	7,80 (13,15)	52	-0,10 (12,21)	7,90 [2,82; 12,98]	<0,001	W
Menter 2008	16	808	3,80 (10,15)	397	0,30 (10,67)	3,50 [2,24; 4,76]	<0,001	W
Metaanaliza	12–16	896	n/a	495	n/a	3,85 [2,67; 5,03]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 33,6\%$, $p = 0,2218$								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

7.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających adalimumab w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 12 tygodni (Gordon 2006), 16 tygodni (Saurat 2008, Menter 2008) oraz 24 tygodni (Asahina 2010). Zdecydowano się na kumulację wyników, ponieważ we wszystkich badaniach stosowano ten sam schemat terapeutyczny, jedyna różnica dotyczyła okresu obserwacji.

7.2.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W badaniu Menter 2008 ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem było znamienne wyższe w grupie ADA. W pozostałych 3 badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W kumulacji ilościowej uwzględniono badania oceniające bezpieczeństwo stosowanych interwencji w okresie od 12–24 tygodni. Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC odnośnie występowania działań niepożądanych (RR = 1,07 [0,99; 1,16]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono dodatkową analizę dla okresu obserwacji 12–16 tyg. (po usunięciu badania Asahina 2010), jednak nie stwierdzono wpływu wyników tego badania na wynik metaanalizy. Nie zaobserwowano także heterogeniczności między wynikami badań włączonych (Tabela 31)

Tabela 31.
Wystąpienie AEs ogółem dla porównania adalimumabu vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	39/43 (91)	41/46 (89)	1,02 [0,89; 1,17]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,806 ^a	Ś
Gordon 2006	12	28/45 (62)	35/52 (67)	0,92 [0,69; 1,24]	-0,05 [-0,24; 0,14]	>0,05	Ś
Menter 2008	16	506/814 (62)	221/398 (56)	1,12 [1,01; 1,24]	NNH = 15 [7; 138]	<0,05	W
Saurat 2008	16	79/107 (74)	42/53 (79)	0,93 [0,78; 1,11]	-0,05 [-0,19; 0,08]	0,436 ^a	Ś
Metaanaliza	12–24	652/1009 (65)	339/549 (62)	1,07 [0,99; 1,16]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,0921	W
Test heterogeniczności: I ² =33% p=0,21							
Metaanaliza nie uwzględniono badania Asahina 2010	12–16	613/966 (63)	298/503 (59)	1,08 [0,99; 1,17]	0,04 [-0,01; 0,10]	0,6730	W
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,7074							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.2.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC, przy czym w żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC odnośnie ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,21 [0,59; 2,49]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono dodatkową metaanalizę dla okresu obserwacji 12–16 tyg. (nie uwzględniając badania Asahina 2010), w tym wypadku również nie zaobserwowano istotnych różnic między ADA a PLC. (Tabela 32).

Tabela 32.
Wystąpienie SAE dla porównania adalimumabu vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	3/43 (7)	2/46 (4)	1,60 [0,28; 9,14]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,593 ^a	N
Gordon 2006	12	1/45 (2)	0/52 (0)	3,46 [0,14; 82,80]	0,02 [-0,04; 0,08]	>0,05	N
Menter 2008	16	15/814 (2)	7/398 (2)	1,05 [0,43; 2,55]	0,001 [-0,02; 0,02]	>0,05	N
Saurat 2008	16	2/107 (2)	1/53 (2)	0,99 [0,09; 10,68]	-0,0002 [-0,04; 0,04]	0,994 ^a	N
Metaanaliza	12–24	21/1009 (2)	10/549 (2)	1,21 [0,59; 2,49]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,6144	
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,8853							
Metaanaliza nie uwzględniono badania Asahina 2010	12–16	18/966 (2)	8/503 (2)	1,14 [0,51; 2,53]	0,002 [-0,01; 0,02]	0,755	N
Test heterogeniczności: I ² =0 % p=0,77							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

a) Obliczenia własne

7.2.3. Ciężkie infekcje

Wystąpienie infekcji zakwalifikowanych jako ciężkie raportowano w 3 pracach porównujących ADA z PLC (Gordon 2006, Menter 2008, Saurat 2008). W dwóch badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008) nie odnotowano ciężkich infekcji w żadnej z grup. W pracy Menter 2008 raportowano pojedyncze przypadki w obu ramionach (ok. 1%), jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (RR = 0,61 [0,17; 2,26]).

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich infekcji. Nie zaobserwowano heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami (Tabela 33).

Tabela 33.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumabu vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Gordon 2006	12	0/45 (0)	0/52 (0)	n/a	n/a	>0,05	N
Menter 2008	bd	5/814 (1)	4/398 (1)	0,61 [0,17; 2,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	>0,05	Ś
Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	n/a	n/a	>0,05	Ś
Metaanaliza	12–16	5/966 (<1)	4/503 (<1)	0,64 [0,19; 2,08]	-0,003 [-0,01; 0,01]	0,5	n/d
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9478							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.2.4. Wycofanie z badania ogółem

Dane dotyczące wycofania z badania bez względu na przyczynę raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W trzech badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008, Asahina 2010) ryzyko przerwania terapii było porównywalne w obu grupach. W pracy Menter 2008 ryzyko to było natomiast znacznie niższe w grupie ADA.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,61 [0,27; 1,36]), przy czym stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyną heterogeniczności jest najprawdopodobniej badanie Asahina 2010 o najdłuższym okresie obserwacji (24 tyg.) a przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, iż ryzyko przerwania terapii było istotnie statystycznie niższe w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z pacjentami z grupy PLC w 16 tygodniowym horyzoncie czasowym (RR = 0,38 [0,25; 0,57], NNT = 20 [11; 152]) (Tabela 34).

Tabela 34.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	8/43 (19)	6/46 (13)	1,25 [0,46; 3,42]	0,03 [-0,11; 0,18]	0,667 ^a	N
Gordon 2006	12	2/45 (4)	2/52 (4)	1,16 [0,17; 7,87]	0,01 [-0,07; 0,09]	>0,05	N
Menter 2008	16	31/814(4)	43/398 (11)	0,35 [0,23; 0,55]	NNT = 15 [10; 28]	<0,0001 ^a	W
Saurat 2008	16	4/108 (4)	5/53 (9)	0,39 [0,11; 1,40]	-0,06 [-0,14; 0,03]	0,15 ^a	N
Metaanaliza	12–24	45/1010 (5)	56/549 (10)	0,61 [0,27; 1,36]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,2293	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 60% p = 0,057						n/d	
Metaanaliza Nieuwzględnione badanie Asahina 2010	12–16	37/967 (4)	50/503 (10)	0,38 [0,25; 0,57]	NNT = 20 [11; 152]	0,0242	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,496						n/d	

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

7.2.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,38 [0,63; 3,01]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono także dodatkową analizę dla okresu obserwacji 12–16 tyg. (nie uwzględniono badania Asahina 2010) nie zaobserwowano jednak istotnych różnic między ADA a PLC w zaważonym oknie czasowym. (Tabela 35).

Tabela 35.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	5/43 (12)	3/46 (7)	1,78 [0,45; 7,01]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,408 ^a	N
Gordon 2006	12	2/45 (4)	1/52 (2)	2,31 [0,22; 24,65]	0,03 [-0,05; 0,10]	>0,05	N
Menter 2008	16	10/814 (1)	4/398 (1)	1,22 [0,39; 3,87]	0,002 [-0,010; 0,015]	0,723 ^a	Ś
Saurat 2008	16	1/107 (1)	1/53 (2)	0,50 [0,03; 7,77]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,617 ^a	N
Metaanaliza	12–24	18/1009 (2)	9/549 (2)	1,38 [0,63; 3,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4133	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,83							
Metaanaliza nie uwzględniono badania Asahina 2010	12–16	13/966 (1)	6/503 (1)	1,23 [0,47; 3,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,67	Ś
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,70							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

a) Obliczenia własne

7.2.6. Zgony

Występowanie zgonów analizowano w 3 badaniach włączonych dla porównania ADA z PLC. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów w okresie od 12–16 tygodni leczenia (Tabela 36)

Tabela 36.
Wystąpienie zgonu dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Gordon 2006	12	0/45 (0)	0/52 (0)	n/a	n/a	bd	Ś
Menter 2008	16	0/814 (0)	0/398 (0)	n/a	n/a	bd	S
Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	n/a	n/a	bd	Ś

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.2.7. Nowotwory

Ryzyko występowania nowotworów analizowano w dwóch badaniach porównujących ADA z PLC (Menter 2008, Gordon 2008). Dodatkowo w badaniu Asahina 2010 podano, iż nie odnotowano wystąpienia nowotworów złośliwych wśród pacjentów leczonych ADA, nie raportowano natomiast wystąpienia nowotworów w grupie PLC. W badaniu Gordon 2006 raportowano wystąpienie nowotworów zaliczanych do ciężkich działań niepożądanych, w tym jeden przypadek czerniaka oraz raka płaskonabłonkowego. W badaniu Menter 2008 odnotowano 6 przypadków nowotworów w grupie ADA, w tym 4 przypadki raka skóry (nie będące czerniakami) oraz 2 przypadki innych nowotworów oraz 2 przypadki w grupie placebo: odpowiednio 1 nowotwór skóry nie będący czerniakiem oraz 1 inny nowotwór. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między częstością występowania nowotworów w grupie pacjentów przyjmujących ADA w porównaniu do PLC w żadnym z badań.

Nie przeprowadzono kumulacji ilościowej ze względu na znaczne różnice w okresie obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi. Tabela 37

Tabela 37.
Występowanie nowotworów dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	0/43 ^a	bd/46	n/d	n/d	n/d	W
Gordon 2006	60	2/50 (4) ^b	0/52 (0) ^b	5,20 [0,26; 105,62]	0,04 [-0,02; 0,10]	0,226 ^c	Ś
Menter 2008	16	6/814 (1)	2/398 (1)	1,47 [0,30; 7,23]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,989 ^c	Ś

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

a) Występowanie nowotworów złośliwych;

b) Ciężkie działania niepożądane;

c) Obliczenia własne

7.2.8. Działania niepożądane wątrobowe

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ryzyko występowania działań niepożądanych specjalnego zainteresowania – dotyczących pracy wątroby i dróg żółciowych. Ryzyko występowania zdarzeń wątrobowych oceniano w dwóch badaniach porównujących ADA z PLC (Asahina 2010 i Menter 2008). Ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu ALT oceniano natomiast w trzech pracach (Asahina 2010, Menter 2008, Saurat 2008) a ryzyko wystąpienie podwyższonego poziomu AST oraz GTP w dwóch badaniach (Asahina 2010, Saurat 2008). Wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oceniano jedynie w badaniu Asahina 2010.

Zdarzenia wątrobowe

W badaniu Asahina 2010 odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zdarzeń wątrobowych na korzyść placebo (RR = 3,48 [1,23; 9,84], NNH = 4 [2, 17]), natomiast w badaniu Menter 2008 podobnych zależności nie zaobserwowano.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami (RR = 1,54 [0,32; 7,42]). Zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność między wynikami badań uwzględnionymi w kumulacji ilościowej, wynikającą najprawdopodobniej z małej liczby włączonych badań oraz prawdopodobnie z odmiennej definicji ocenianych zdarzeń (Tabela 38).

Tabela 38.
Występowania zdarzeń wątrobowych dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	13/43 (30)	4/46 (9)	3,48 [1,23; 9,84]	NNH = 4 [2; 17]	0,014	W
Menter 2008	16	10/814 (1)	7/398 (2)	0,70 [0,27; 1,82]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,487 ^a	Ś
Metaanaliza	16–24	23/857 (3)	11/444 (2)	1,54 [0,32; 7,42]	0,10 [-0,17; 0,36]	0,59	n/d
Test heterogeniczności: I ² = 80% p=0,03							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom ALT

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Kumulacja ilościowa dla najdłuższego okresu obserwacji (16–24 tyg.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic (RR = 1,24 [0,68; 2,26], RD = 0,01 [-0,01; 0,03]). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 39).

Tabela 39.
Wystąpienie podwyższonego ALT dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	7/43 (16)	3/46 (7)	2,50 [0,69; 9,04]	0,10 [-0,03; 0,23]	0,146 ^a	N
Menter 2008	16	23/814 (3)	10/398 (3)	1,37 [0,67; 2,79]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,359 ^a	Ś
Saurat 2008	16	0/107 (0)	1/53 (2)	0,17 [0,01; 4,02]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,425 ^a	Ś
Metaanaliza	16–24	30/964 (3)	14/497 (3)	1,24 [0,68; 2,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,49	n/d
Test heterogeniczności: I ² =27% p=0,26							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom AST

W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania podwyższonego poziomu AST między grupami.

Kumulacja ilościowa dla najdłuższego okresu obserwacji (16–24 tyg.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic (RR = 1,72 [0,38; 7,83], RD = 0,003 [-0,02; 0,03]). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 40).

Tabela 40.
Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	4/43 (9)	2/46 (4)	2,14 [0,41; 11,09]	0,05 [-0,06; 0,15]	0,365 ^a	N
Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	0,50 [0,01; 24,86]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,728 ^a	N
Metaanaliza	16–24	4/150 (3)	2/99 (2)	1,72 [0,38; 7,83]	0,003 [-0,02; 0,03]	0,81	N
Test heterogeniczności: I ² = 0,00 % p=0,3719							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom GTP

W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między interwencją a placebo.

Kumulacja ilościowa dla najdłuższego okresu obserwacji (16–24 tyg.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic (RR = 0,64 [0,16; 2,50]). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 41).

Tabela 41.
Wystąpienie podwyższonego poziomu GTP dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	1/43 (2)	0/46 (0)	3,20 [0,13; 76,60]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,472 ^a	N
Saurat 2008	16	2/107(2)	3/53 (6)	0,33 [0,06; 1,92]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,217 ^a	N
Metaanaliza	16–24	3/150 (2)	3/99 (3)	0,64 [0,16; 2,50]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,557	N
Test heterogeniczności: I ² =48,05 % p=0,1653							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
 a) Obliczenia własne

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zaburzeń wątroby między grupami (Tabela 42).

Tabela 42.
Wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ADA	PLC				
Asahina 2010	24	3/43 (7)	0/46 (0)	7,48 [0,40; 140,67]	0,07 [-0,02; 0,15]	0,179 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski

7.3. Analiza skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających etanercept w dwóch dawkach w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 12 tygodni.

7.3.1. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich pracach porównujących ETA z PLC. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ETA we wszystkich badaniach. Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI75 był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (49% vs 34%).

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ETA w dawce 50 mg/tydzień (RB = 11,31 [6,61; 19,34]), jak również dla ETA w dawce 100 mg/tydzień (RB = 10,34 [7,61; 14,04]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 43).

Tabela 43.
Uzyskanie PASI75 dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	12	17/57 (30)	1/55 (2)	16,40 [2,98; 95,36]	4 [3; 7]	<0,001	W
Kerkhof 2008	12	36/96 (38)	1/46 (2)	17,25 [3,25; 98,63]	3 [3; 5]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	55/162 (34)	6/166 (4)	9,39 [4,30; 20,90]	4 [3; 5]	<0,001	W
Papp 2005	12	67/196 (34)	6/193 (3)	11,00 [5,04; 24,38]	4 [3; 5]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	175/511 (34)	14/460 (3)	11,31 [6,61; 19,34]	4 [3; 4]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2= 0,00\%$ $p=0,9149$							
ETA 100 mg/tydzień							
Bagel 2011	12	37/62 (59)	3/62 (5)	12,33 [4,39; 36,53]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Gottlieb 2011	12	79/141 (56)	5/68 (7)	7,62 [3,43; 17,81]	3 [2; 3]	<0,0001 ^a	W
Leonardi 2003	12	81/164 (49)	6/166 (4)	13,66 [6,35; 30,04]	3 [2; 3]	<0,001	W
Papp 2005	12	96/194 (49)	6/193 (3)	15,92 [7,38; 34,95]	3 [2; 3]	<0,0001	W
Strober 2011	12	55/139 (40)	5/72 (7)	5,70 [2,52; 13,47]	4 [3; 5]	<0,0001 ^a	W
Tyring 2006	12	147/311 (47)	15/306 (5)	9,64 [5,88; 16,00]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	495/1011 (49)	40/867 (5)	10,34 [7,61; 14,04]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2= 0,00\%$ $p=0,5438$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

a) Obliczenia własne

7.3.2. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 6 pracach porównujących ETA z PLC. Cztery prace porównywały ETA 50 mg z PLC (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005) oraz cztery prace porównywały ETA 100 mg z PLC (Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2011). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA we wszystkich badaniach. Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI50 był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (76% vs 64%).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI50 jest istotnie statystycznie większe zarówno dla ETA w dawce 50 mg/tydzień (RB = 5,66 [4,33; 7,41]), jak również dla ETA w dawce 100 mg/tydzień (RB = 6,37 [4,62; 8,78]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania ETA 50 mg vs PLC, natomiast dla porównania ETA 100 mg vs PLC zaobserwowano istotną heterogeniczność, której przyczyny nie udało się ustalić (Tabela 44).

Tabela 44.
Uzyskanie PASI 50 dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	12	40/57 (70)	6/55 (11)	6,43 [3,14; 13,99]	2 [2; 3]	<0,001	W
Kerkhof 2008	12	66/96 (69)	4/46 (9)	7,91 [3,34; 20,19]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	94/162 (58)	24/166 (14)	4,01 [2,74; 5,97]	3 [2; 3]	<0,001	W
Papp 2005	12	126/196 (64)	18/193 (9)	6,89 [4,45; 10,87]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	326/51 (64)	52/460 (11)	5,66 [4,33; 7,41]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2=30\%$ $p=0,23$							
ETA 100 mg/tydzień							
Bagel 2011	12	53/62 (85)	4/62 (7)	13,25 [5,50; 33,85]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	121/164 (74)	24/166 (14)	5,10 [3,53; 7,52]	2 [2; 2]	<0,001	W
Papp 2005	12	150/194 (77)	18/193 (9)	8,29 [5,38; 13,01]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Tyring 2006	12	229/311 (74)	43/306 (14)	5,24 [3,97; 7,00]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	553/731 (76)	89/727 (12)	6,37 [4,62; 8,78]	2 [2; 2]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: $I^2=52,96\%$ $p=0,0946$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.3.3. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano we wszystkich pracach porównujących ETA z PLC. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ETA we wszystkich badaniach. Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI90 był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA 50 mg/tydzień (21% vs 12%).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 jest istotnie statystycznie większe zarówno dla ETA w dawce 50 mg/tydzień (RB = 14,23 [5,00; 40,52]), jak również dla ETA w dawce 100 mg/tydzień (RB = 15,49 [8,64; 27,77]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 45).

Tabela 45.
Uzyskanie PASI90 dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	12	6/57 (11)	0/55 (0)	12,55 [0,72; 217,62]	10 [6; 49]	0,03	W
Kerkhof 2008	12	13/96 (14)	1/46 (2)	6,23 [0,84; 46,18]	9 [6; 31]	<0,05	W

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
Leonardi 2003	12	19/162 (12)	1/166 (1)	19,47 [2,64; 143,74]	9 [7; 17]	<0,001	W
Papp 2005	12	21/196 (11)	1/193 (1)	20,68 [2,81; 152,22]	10 [7; 18]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	59/511 (12)	3/460 (<1)	14,23 [5,00; 40,52]	10 [8; 13]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,83							
ETA 100 mg/tydzień							
Bagel 2011	12	16/62 (25)	1/62 (2)	16,00 [2,87; 93,36]	5 [3; 8]	<0,0001	W
Gottlieb 2011	12	33/141 (23)	1/68 (1)	15,91 [2,22; 113,92]	5 [4; 7]	0,007 ^a	W
Leonardi 2003	12	36/164 (22)	1/166 (1)	36,44 [6,47; 209,39]	5 [4; 7]	<0,001	W
Papp 2005	12	40/194 (21)	1/193 (1)	39,79 [7,06; 228,40]	5 [4; 7]	<0,0001	W
Strober 2011	12	19/139 (14)	3/72 (4)	3,28 [1,09; 10,21]	11 [6; 104]	0,049 ^a	W
Tyring 2006	12	65/311 (21)	4/306 (1)	15,99 [6,17; 41,89]	6 [5; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	209/1011 (21)	11/867 (1)	15,49 [8,64; 27,77]	6 [5; 6]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² =39% p=0,15							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.3.4. Odpowiedź PASI 100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w 2 pracach porównujących ETA 100 mg z PLC (Gottlieb 2001, Strober 2011).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI100 jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 100 mg/tydzień (RB = 9,54 [1,29; 70,63], NNT = 16 [11; 32]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 46).

Tabela 46.
Uzyskanie PASI100 dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 100 mg/tydzień							
Gottlieb 2011	12	10/141 (7)	0/68 (0)	10,20 [0,61; 171,61]	15 [9;43]	0,107 ^a	N
Strober 2011	12	8/139 (6)	0/72 (0)	8,86 [0,52; 151,43]	18 [10; 73]	0,132 ^a	N
Metaanaliza	12	18/280 (6)	0/140 (0)	9,54 [1,29; 70,63]	16 [11; 32]	0,0272	Ś
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,94							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

7.3.5. Zmiana wyniku PASI

Zmianę wyniku PASI analizowano w jednej pracy porównującej ETA z PLC (Kerkhoff 2008). Autorzy zaobserwowali istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA w dawce 50 mg/tydz (p <0,0001) (Tabela 47).

Tabela 47.
Zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob. [tyg.]	ETA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
ETA 50 mg/tydz.								
Kerkhoff 2008	12	96	-12,5 (bd)	46	0,6 (bd)	n/d	<0,0001	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.3.6. Względna zmiana PASI

Względną zmianę wyniku PASI, zdefiniowaną jako procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej, analizowano w 5 z 8 prac porównujących ETA z PLC (Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Bagel 2011, Gottlieb 2003).

Kumulacja wyników wykazała, że w grupie ETA w dawce 50 mg/tydz. nasilenie zmian skórnych w skali PASI po 12 tyg. leczenia było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC (WMD = 40,96 [34,02; 47,90]). Podobne zależności wykazano także dla grupy ETA w dawce 100 mg/tydz. (WMD = 51,44 [44,80; 58,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 48).

Tabela 48.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
ETA 50 mg/tydzień								
Gottlieb 2003	24	57	67 (30,20)	55	1 (51,91)	66,00 [50,20; 81,80]	<0,001	W
Kerkhof 2008	12	96	55,4 (89,7) ^a	46	-9,4 (89,7) ^a	64,40 [32,87; 95,93]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	162	52,6 (34,37)	166	14,0 (33,50)	38,60 [31,25; 45,95]	<0,001	W
Papp 2005	12	196	57 (142,5) ^a	193	0,2 (142,5) ^a	56,80 [28,48; 85,12]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	454	n/a	405	n/a	40,96 [34,02; 47,90]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I²=47,29% p=0,15								
ETA 100 mg/tydzień								
Bagel 2011	12	62	73,9 (90,02)	62	11,0 (90,02)	62,9 [31,21; 94, 59]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	164	64,2 (30,73)	166	14,0 (33,50)	50,20 [43,26; 57,14]	<0,001	W
Papp 2005	12	194	68 (169,6) ^a	193	0,2 (169,6) ^a	67,80 [34,01; 101,59]	<0,0001	W

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Metaanaliza	12	358	n/a	359	n/a	51,44 [44,80; 58,08]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,47								

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni

a) Wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p)

7.3.7. Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano w 6 z 8 prac porównujących ETA z PLC (Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA. Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących ocenę „czyst” lub „prawie czysta” był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (46% vs 37%).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania oceny „czysta” lub „prawie czysta” jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ETA w dawce 50 mg/tydzień (RB = 8,84 [5,44; 14,34]), jak również dla ETA w dawce 100 mg/tydzień (RB = 11,76 [7,82; 17,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 49).

Tabela 49.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Kerkhof 2008	12	37/96 (39)	2/46 (4)	8,86 [2,58; 32,70]	3 [3; 5]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	55/162 (34)	8/166 (5)	7,04 [3,55; 14,21]	4 [3; 5]	<0,001	W
Papp 2005	12	77/196 (39)	7/193 (4)	10,83 [5,27; 22,64]	3 [3; 4]	<0,00001	W
Metaanaliza	12	169/454 (37)	17/405 (4)	8,84 [5,44; 14,34]	4 [3; 4]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,71							
ETA 100 mg/tydzień							
Bagel 2011	12	33/62 (54)	3/62 (5)	11,00 [3,89; 32,73]	3 [2; 3]	<0,0001	W
Gottlieb 2011	12	56/141 (40)	2/68 (3)	13,50 [3,87; 49,61]	3 [3; 4]	0,0002	W
Leonardi 2003	12	81/164 (49)	8/166 (5)	10,25 [5,26; 20,38]	3 [2; 3]	<0,001	W
Papp 2005	12	111/194 (57)	7/193 (4)	15,78 [7,76; 32,66]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Strober 2011	12	41/139 (29)	3/72 (4)	7,08 [2,47; 21,19]	4 [3; 7]	0,0007	W
Metaanaliza	12	322/700 (46)	23/561 (4)	11,76 [7,82; 17,70]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,81							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.3.8. Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta”.

W badaniach porównujących ETA z PLC nie oceniano uzyskania odpowiedzi PGA „czysta”.

7.3.9. Zmiana DLQI

W jednym badaniu (Kerkhof 2008) raportowano bezwzględną zmianę DLQI. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między odpowiedzią wśród pacjentów przyjmujących ETA, a pacjentami w grupie PLC. Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 3,2 punkty [19] (Tabela 50).

Tabela 50.
Bezwzględna zmiana DLQI dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Kerkhof 2008	12	94	-7,4 (bd)	46	-1,2 (bd)	-6,2 (bd)	<0,0001	W

W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niska

7.3.10. Względna zmiana DLQI

Względną zmianę jakości życia w skali DLQI analizowano w pięciu pracach porównujących ETA z PLC (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Tying 2006, Papp 2005). We wszystkich badaniach stwierdzono, że w grupie ETA po 12 tygodniach leczenia jakość życia w skali DLQI uległa istotnie statystycznie poprawie w porównaniu do grupy przyjmującej PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w grupie ETA w dawce 50 mg/tydz. poprawa jakości życia w skali DLQI była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC (WMD = 46,80 [37,94; 55,67]). Podobne zależności zaobserwowano także w grupie pacjentów leczonych ETA w dawce 100mg/tydz. (WMD = 50,11 [40,44; 61,48]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 51).

Tabela 51.
Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
ETA 50 mg/tydzień								
Gottlieb 2003	24	57	64 (37,7)	55	7 (59,3)	57,0 [38,52; 75,48]	<0,001	W
Kerkhof 2008	12	96	54,5 (68,6) ^a	46	5,2 (68,6) ^a	49,30 [25,19; 73,41]	<0,0001	W
Leonardi 2003	12	162	50,8 (48,37)	166	10,9 (61,34)	39,90 [27,90; 51,90]	<0,001	W
Papp 2005	12	194	65,0 (149,2) ^a	193	6,0 (149,2) ^a	59,0 [29,27; 88,73]	<0,0001	W
Metaanaliza	12-24	509	n/a	461	n/a	46,80 [37,94; 55,67]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I²= 45% p=0,14								
ETA 100 mg/tydzień								
Leonardi 2003	12	164	61,0 (55,07)	166	10,9 (61,34)	50,10 [37,47; 62,73]	<0,001	W
Papp 2005	12	194	70,0 (161,8) ^a	193	6 (161,8) ^a	64,0 [31,76; 96,24]	<0,0001	W
Tying 2006	12	311	69,1 (149,2) ^a	307	22,1 (149,2) ^a	47,00 [23,47; 70,53]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	669	n/a	666	n/a	50,11 [40,44; 61,48]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I²=0% p=0,68								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

a) Wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p)

7.3.11. Zmiana wyniku SF-36

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 analizowano wyłącznie w pracy Papp 2005.

Komponenta fizyczna (PCS)

W grupie pacjentów przyjmujących ETA (niezależnie od dawki) w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC istotnie statystycznie poprawie uległa komponenta PCS jakości życia (Tabela 52).

Tabela 52.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		p-value	G.
		N	Średnia	N	Średnia		
ETA 50 mg/tydzień							
Papp 2005	12	196	2,7	193	0,8	<0,01	W
ETA 100 mg/tydzień							
Papp 2005	12	194	2,5	193	0,8	<0,01	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

Komponenta psychiczna (MCS)

W grupie pacjentów przyjmujących ETA (niezależnie od dawki) w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC istotnie statystycznie poprawie uległa komponenta MCS jakości życia (Tabela 53).

Tabela 53.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	ETA		PLC		p-value	G.
		N	Średnia	N	Średnia		
ETA 50 mg/tydzień							
Papp 2005	12	196	2,3	193	0,5	<0,01	W
ETA 100 mg/tydzień							
Papp 2005	12	194	3,2	193	0,5	<0,01	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

7.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie bezpieczeństwa ETA z PLC. We wszystkich pracach działania niepożądane raportowano po 12 tygodniach obserwacji. Analizę przeprowadzono w podziale ze względu na dawkę leku: 50 mg/tydzień (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Papp 2005) oraz 100 mg/tydzień (Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W badaniu Leonardi 2003 nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w analizowanym oknie czasowym.

7.4.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 4 badaniach porównujących ETA wdawce 100mg/tydzień z PLC (Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011, Tying 2006). W żadnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA a PLC odnośnie ryzyka występowania działań niepożądanych ogółem.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA w dawce 100 mg a PLC w odniesieniu do działań niepożądanych (RR = 1,10 [0,97; 1,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 54).

Tabela 54.
Wystąpienie AEs ogółem dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 100 mg/tydzień							
Bagel 2011	12	32/59 (54)	34/62 (55)	0,99 [0,71; 1,37]	-0,01 [-0,18; 0,17]	0,947 ^a	N
Gottlieb 2011	12	76/141 (54)	31/68 (46)	1,18 [0,87; 1,60]	0,08 [-0,06; 0,23]	0,276 ^a	N
Strober 2011	12	69/139 (50)	32/72 (44)	1,12 [0,82; 1,52]	0,05 [-0,09; 0,19]	0,481 ^a	N
Tyring 2006	12	153/312 (49)	137/306 (45)	1,10 [0,93; 1,30]	0,04 [-0,04; 0,12]	>0,05	N
Metaanaliza	12	330/651 (51)	239/491 (49)	1,10 [0,97; 1,24]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1404	N
Test heterogeniczności: I ² =0%p=0,8868							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

7.4.2. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie SAE raportowano w 6 pracach porównujących ETA z PLC. W dwóch badaniach oceniano dawkę 50 mg/tydzień (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008), natomiast w pozostałych dawkę 100 mg/tydzień (Tyring 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA a PLC.

Kumulacja ilościowa wyników również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA w dawce 50 mg, jak i 100 mg a PLC w odniesieniu do wystąpienia SAE (odpowiednio RR = 0,54 [0,15; 1,87] oraz RR = 1,04 [0,39; 2,74]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 55).

Tabela 55.
Wystąpienie SAEs ogółem dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	24	2/57 (4)	2/55 (4)	0,96 [0,17; 5,33]	0,00 [-0,09; 0,09]	0,971 ^a	N
Kerkhof 2008	12	2/96 (2)	3/46 (7)	0,32 [0,07; 1,56]	-0,04 [-0,16; 0,02]	>0,05	N
Metaanaliza	12–24	4/153 (3)	5/101 (5)	0,54 [0,15; 1,87]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,3266	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,4897							
ETA 100 mg/tydzień							

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
Bagel 2011	12	0/59 (0)	0/62 (0)	n/a	n/a	n/a	N
Gottlieb 2011	12	1/141 (1)	1/68 (1)	0,48 [0,05; 4,59]	-0,008 [-0,04; 0,02]	0,604 ^a	N
Strober 2011	12	1/139 (1)	2/72 (3)	0,26 [0,03; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,267 ^a	N
Tyring 2006	12	6/312 (2)	3/306 (1)	1,96 [0,54; 7,11]	0,009 [-0,009; 0,03]	>0,05	N
Metaanaliza	12	8/651 (1)	6/508 (1)	1,04 [0,39; 2,74]	0,0005 [-0,01; 0,02]	0,9397	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,4053							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

7.4.3. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano w 4 pracach porównujących ETA z PLC. W jednym badaniu (Kerkhof 2008) oceniano dawkę 50 mg/tydz., w pozostałych (Tyring 2006, Gottlieb, Strober 2011) dawkę 100 mg/tydzień. Odnotowano jeden przypadek ciężkiej infekcji w grupie ETA w dawce 100 mg/tydz. oraz jeden przypadek w grupie PLC, w związku z czym nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników (Tabela 56).

Tabela 56.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Kerkhof 2008	12	0/96 (0)	0/46 (0)	0,49 [0,01; 24,04]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,72 ^a	N
Papp 2005	12	0/196 (0)	1/193 (1)	0,33 [0,01; 8,01]	-0,005 [-0,02; 0,009]	0,49 ^a	N
ETA 100 mg/tydzień							
Gottlieb 2011	12	1/141 (1)	0/68 (0)	1,46 [0,06; 35,32]	0,007 [-0,02; 0,03]	0,493 ^a	N
Papp 2005	12	0/194 (0)	1/193 (1)	0,33 [0,01; 8,09]	-0,005 [-0,02; 0,009]	0,50 ^a	N
Strober 2011	12	0/139 (0)	0/72 (0)	0,52 [0,01; 26,01]	0,000 [-0,02; 0,02]	0,74 ^a	N
Tyring 2006	12	0/312 (0)	1/306 (0)	0,33 [0,01; 7,99]	-0,003 [-0,01; 0,006]	>0,05	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.4.4. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania bez względu na przyczynę raportowano w 7 pracach porównujących ETA z PLC (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Papp 2005, Tyring 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W pięciu pracach (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Tyring 2006, Bagel 2011, Papp 2005) ryzyko wycofania z badania było znamienne niższe w grupie ETA, natomiast w dwóch pozostałych badaniach (Gottlieb 2011, Strober 2011) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodniowego okresu obserwacji. wykazała, że wycofanie z badania ogółem występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych PLC, zarówno w porównaniu z ETA 50 mg (RR = 0,29 [0,16; 0,52]) jak i ETA w dawce 100 mg/tydz. (RR = 0,51 [0,31; 0,83]). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami (Tabela 57).

Tabela 57.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	12	4/57 (7)	15/55 (27)	0,26 [0,09; 0,68]	NNT = 5 [3; 15]	0,010 ^a	W
Kerkhof 2008	12	6/96 (6)	10/46 (22)	0,29 [0,11; 0,72]	NNT = 7 [4; 25]	0,010	W
Papp 2005	12	5/196 (3)	15/193 (8)	0,33 [0,13; 0,85]	NNT = 20 [10; 112]	0,028 ^a	W
Metaanaliza	12	15/349 (4)	40/294 (14)	0,29 [0,16; 0,52]	NNT = 11 [7; 19]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,9460							
ETA 100 mg/tydzień							
Gottlieb 2011	12	7/141 (5)	5/68 (7)	0,68 [0,24; 1,96]	-0,02 [-0,12; 0,04]	0,49 ^a	Ś
Papp 2005	12	4/194 (2)	15/193 (8)	0,27 [0,09; 0,74]	NNT = 18 [10; 65]	0,017 ^a	W
Strober 2011	12	3/139 (2)	6/72 (8)	1,04 [0,41; 2,65]	0,003 [-0,076; 0,082]	0,94 ^a	Ś
Tyring 2006	12	6/312 (2)	15/306 (5)	0,39 [0,16; 0,96]	NNT = 34 [17; 771]	0,05 ^a	W
Metaanaliza	12	20/786 (3)	41/639 (6)	0,51 [0,31; 0,83]	NNT = 32 [19; 107]	0,0064	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 28%, p=0,25							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.4.5. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w 6 pracach porównujących ETA z PLC. W żadnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla ETA w dawce 50 mg/tydzień, jak i w dawce 100 mg/tydzień.

Kumulacja wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy, ETA w dawce 50 mg/tydzień a PLC (RR=0,58 [0,22; 1,54]), jak również ETA w dawce 100 mg/tydzień a PLC (RR=1,06 [0,45; 2,48]) w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia AE. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 58).

Tabela 58.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 50 mg/tydzień							
Gottlieb 2003	12	1/57 (2)	4/55 (7)	0,24 [0,04; 1,55]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,197 ^a	N
Kerkhof 2008	12	3/96 (3)	3/46 (7)	0,48 [0,11; 2,03]	-0,03 [-0,15; 0,04]	0,356 ^a	N
Papp 2005	12	3/196 (2)	2/193 (1)	1,48 [0,30; 7,33]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,667 ^a	N
Metaanaliza	12	7/349 (2)	9/294 (3)	0,58 [0,22; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2761	N
Test heterogeniczności: I ² = 0,00 %p=0,4163							
ETA 100 mg/tydzień							
Gottlieb 2011	12	4/141 (3)	0/68 (0)	4,37 [0,24; 80,08]	0,03 [-0,007; 0,06]	0,32 ^a	N
Papp 2005	12	2/194 (1)	2/193 (1)	1,00 [0,14; 6,99]	-0,00005 [-0,02; 0,02]	0,996 ^a	N
Strober 2011	12	3/139 (3)	2/72 (3)	0,78 [0,13; 4,55]	-0,006 [-0,051; 0,039]	0,967 ^a	N
Tyring 2006	12	4/312 (1)	5/306 (2)	0,78 [0,21; 2,90]	-0,004 [-0,02; 0,015]	>0,05	N
Metaanaliza	12	13/786 (2)	9/639 (1)	1,06 [0,45; 2,48]	0,001 [-0,011; 0,014]	0,8998	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,74							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski
a) Obliczenia własne

7.4.6. Zgon

Występowanie zgonów analizowano w 5 z 8 prac porównujących etanercept z placebo (Kerkhof 2008, Tyring 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W badaniach tych nie odnotowano zgonów w okresie 12 tygodni (Tabela 59).

Tabela 59.
Wystąpienie zgonu dla porównania Etanercept vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)	
		ETA	PLC
ETA 50 mg/tydzień			
Kerkhof 2008	12	0/96 (0)	0/46 (0)
ETA 100 mg/tydzień			
Tyring 2006	12	0/311 (0)	0/306 (0)
Bagel 2011	12	0/62 (0)	0/62 (0)
Gottlieb 2011	12	0/141 (0)	0/68 (0)
Strober 2011	12	0/139 (0)	0/72 (0)

7.4.7. Nowotwory

Ryzyko wystąpienia nowotworów raportowano w 3 badaniach porównujących etanercept w dawce 100mg z placebo (Gottlieb 2011, Strober 2011, Tying 2006). W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania nowotworów w grupie ETA 100 mg a PLC.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów dla okresu obserwacji 12 tygodni (RR = 2,23 [0,55; 8,98]). Nie wykazano istotnej heterogeniczności między badaniami włączonymi do kumulacji ilościowej (Tabela 60).

Tabela 60.
Wystąpienie nowotworów dla porównania etanercept 100 mg vs placebo

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA	PLC				
ETA 100mg/tydzień							
Gottlieb 2011	12	1/141 (1)	0/68 (0)	1,46 [0,06; 35,32]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,82 ^a	N
Strober 2011	12	4/139 (3)	1/72 (1)	2,07 [0,24; 18,20]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,51 ^a	N
Tying 2006	12	3/312 (1)	1/306 (<1)	2,94 [0,31; 28,13]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,35 ^a	N
Metaanaliza	12	8/592 (1)	2466 (<1)	2,23 [0,55; 8,98]	0,01 [-0,00; 0,02]	0,1794	N
Test heterogeniczności: I ² =0% p =0,9368							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

7.4.8. Działania niepożądane wątrobowe

W poniższym rozdziale opisano występowanie działań niepożądanych specjalnego zainteresowania dotyczących wątroby i dróg żółciowych. W badaniach porównujących ETA z PLC raportowano jedynie wystąpienie podwyższonego poziomu ALT w badaniu Papp 2005. Nie raportowano wystąpienia pozostałych punktów końcowych związanych z działaniami niepożądanymi wątrobowymi.

Podwyższony poziom ALT stopnia 3

Podwyższenie poziomu ALT (stopnia 3) raportowano w 1 badaniu porównującym ETA 100 mg z PLC. Wykryto podwyższony poziom enzymu wątrobowego jedynie u jednego pacjenta w grupie ETA 100 mg (Tabela 61).

Tabela 61.
Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania etanerceptu 100 mg z placebo

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 100mg	PLC				
Papp 2005	12	1/194 (<1)	0/193	2,98 [0,12; 72,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,50 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N- niski
a) Obliczenia własne

7.5. Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo

7.5.1. Odpowiedź PASI 75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich pracach porównujących UST w dawce 45 mg oraz 90 mg z PLC. We wszystkich badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST, zarówno w dawce 45 mg oraz 90 mg.

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla UST w dawce 45 mg (RB = 13,12 [7,82; 22,02]), jak również dla UST w dawce 90 mg (RB = 19,78 [13,45; 29,09]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 45 mg z PLC. Wynika ona najprawdopodobniej z wysokiego odsetka pacjentów osiągających odpowiedź w grupie PLC w badaniu Zhu 2013. Natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych dla porównania UST 90 mg z PLC (Tabela 62).

Tabela 62.
Uzyskanie PASI 75 dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	38/64 (59)	2/31 (6)	9,20 [2,37; 35,70]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Leonardi 2008	12	171/255 (67)	8/255 (3)	21,38 [10,75; 42,50]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Papp 2008	12	273/409 (67)	15/410 (4)	18,24 [11,05; 30,12]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	41/61 (67)	3/60 (5)	13,44 [4,40; 41,07]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Zhu 2013	12	132/160 (83)	18/162 (11)	7,43 [4,78; 11,54]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12	655/946 (70)	46/919 (5)	13,12 [7,82; 22,02]	2 [2; 2]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: $I^2 = 62,49\%$ $p = 0,0306$							
Metaanaliza Nie uwzględnione badanie Zhu 2013	12	523/789 (66)	28/756 (4)	17,76 [12,33; 25,59]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,6988$							
UST 90 mg							

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
Igarashi 2012	12	42/62 (68)	2/31 (6)	10,50 [2,72; 40,56]	2 [2; 3]	<0.0001	W
Leonardi 2008	12	170/256 (66)	8/255 (3)	21,17 [10,64; 42,10]	2 [2; 2]	<0.0001	W
Papp 2008	12	311/411 (76)	15/410 (4)	20,68 [12,55; 34,09]	2 [2; 2]	<0.0001	W
Metaanaliza	12	523/729 (72)	25/696(4)	19,78 [13,45; 29,09]	2 [2; 2]	<0.0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,6340$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.5.2. Odpowiedź PASI 50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano we wszystkich pracach porównujących UST 45 mg oraz 90 mg z PLC. We wszystkich badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST niezależnie od podawanej dawki.

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI50 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla UST w dawce 45 mg (RB = 6,69 [5,01; 8,94]), jak również dla UST w dawce 90 mg (RB = 8,57 [6,86; 10,70]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 45 mg z PLC. Zaobserwowana heterogeniczność wynika najprawdopodobniej z wysokiego odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 w grupie PLC w badaniu Zhu 2013. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 90 mg z PLC (Tabela 63).

Tabela 63.
Uzyskanie odpowiedzi PASI 50 dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	53/64 (83)	4/31 (13)	6,42 [2,55; 16,13]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Leonardi 2008	12	213/255 (84)	26/255 (10)	8,19 [5,67; 11,84]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Papp 2008	12	342/409 (84)	41/410 (10)	8,36 [6,23; 11,21]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	51/61 (84)	8/60 (13)	6,27 [3,26; 12,07]	2 [2; 2]	<0,001	W
Zhu 2013	12	146/160 (91)	32/162 (20)	4,62 [3,37; 6,32]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12	805/949 (85)	111/918 (12)	6,69 [5,01; 8,94]	2 [2; 2]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: $I^2 = 55,59\%$ $p = 0,0609$							
Metaanaliza Nie uwzględniono badania Zhu 2013	12	659/789 (85)	79/756 (10)	7,95 [6,44; 9,82]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,94$							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	52/62 (84)	4/31 (13)	6,50[2,59; 16,33]	2 [2; 2]	<0,0001	W

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
Leonardi 2008	12	220/256 (86)	26/255 (10)	8,43 [5,84; 12,17]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Papp 2008	12	367/411 (89)	41/410 (10)	8,93 [6,67; 11,96]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	639/729 (88)	71/696 (10)	8,57 [6,86; 10,70]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$ $p = 0,8066$							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.5.3. Odpowiedź PASI 90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano we wszystkich pracach porównujących UST 45 mg oraz 90 mg z PLC, w których stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST niezależnie od podawanej dawki.

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla UST w dawce 45 mg (RB = 28,09 [16,99; 46,45]), jak również dla UST w dawce 90 mg (RB = 34,30 [17,93; 65,60]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 90 mg i PLC, zaobserwowano natomiast istotną statystycznie heterogeniczność dla porównania UST 45 mg i PLC, która najprawdopodobniej wynikała z wysokiego odsetka pacjentów z odpowiedzią w grupie PLC w badaniu Zhu 2013 (Tabela 64).

Tabela 64.
Uzyskanie PASI 90 dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	21/64 (33)	1/31 (3)	10,17 [1,43; 72,19]	4 [3; 7]	0,0013	W
Leonardi 2008	12	106/255 (42)	5/255 (2)	21,20 [8,79; 51,11]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Papp 2008	12	173/409 (42)	3/410 (1)	57,81 [18,62; 179,51]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	30/61 (49)	1/60 (2)	29,51 [4,16; 209,54]	3 [2; 3]	<0,001	W
Zhu 2013	12	107/160 (67)	5/162 (3)	21,67 [9,08; 51,71]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12	437/1386 (32)	15/933 (16)	28,09 [16,99; 46,45]	2 [2; 3]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: $I^2 = 87,75\%$; $p < 0,0001$							
Metaanaliza Nie uwzględnione badanie Zhu 2013	12	330/789 (42)	70/756 (9)	31,17 [16,85; 57,65]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: $I^2 = 4,33\%$; $p = 0,3712$							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	27/62 (44)	1/31 (3)	13,50 [1,92; 94,77]	3 [2; 4]	<0,0001	W
Leonardi 2008	12	94/256 (37)	5/255 (2)	18,73 [7,75; 45,27]	3 [3; 4]	<0,0001	W
Papp 2008	12	209/411 (51)	3/410 (1)	69,50 [22,42; 215,45]	2 [2; 2]	<0,0001	W

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
Metaanaliza	12	330/729 (45)	9/696 (1)	34,30 [17,93; 65,60]	3 [3; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczność: I ² = 52,17 % p=0,1236							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

7.5.4. Odpowiedź PASI 100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w 4 pracach porównujących ustekinumab 45 mg z PLC (Leonardi 2008, Papp 2008, Zhu 2013, Tsai 2011), oraz 2 pracach porównujących UST 90 mg z PLC (Leonardi 2008, Papp 2008), w których stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST niezależnie od podawanej dawki.

Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI100 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla UST w dawce 45 mg (RB = 60,83 [17,37; 209,86]), jak również dla UST w dawce 90 mg (RB = 103,69 [14,51; 740,87]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 65).

Tabela 65.
Uzyskanie odpowiedzi PASI 100 dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Leonardi 2008	12	32/255 (13)	0/255 (0)	65,00 [4,00; 1055,80]	8 [6; 12]	<0,0001	W
Papp 2008	12	74/409 (18)	0/410 (0)	149,36 [9,29; 2402,12]	6 [5; 7]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	5/61 (8)	0/60 (0)	10,82 [0,61; 191,53]	13 [7; 131]	0,024	Ś
Zhu 2013	12	38/160 (24)	1/162 (1)	38,48 [5,35; 276,87]	5 [4; 7]	<0,001	W
Metaanaliza	12	205/1034 (20)	1/888(<1)	60,83 [17,37; 209,86]	6 [6; 8]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0,00 %, p=0,5753							
UST 90 mg							
Leonardi 2008	12	28/256 (11)	0/255 (0)	56,78 [3,49; 925,01]	10 [7; 15]	<0,0001	W
Papp 2008	12	75/411 (18)	0/410 (0)	150,63 [9,37; 2422,27]	6 [5; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	103/667 (15)	0/665 (0)	103,69 [14,51; 740,87]	7 [6; 8]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0,00 %, p=0,6182							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

7.5.5. Zmiana wyniku PASI

W badaniach porównujących UST z PLC nie oceniano zmiany wyniku PASI.

7.5.6. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI, zdefiniowaną jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyrażoną w procentach, analizowano we wszystkich pracach porównujących UST 45 mg oraz 90 mg z PLC.

Kumulacja wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść UST w dawce 45 mg (WMD = 70,96 [68,13; 73,80]) oraz 90 mg (WMD = 72,24 [65,69; 78,79]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań dla dawki UST 45 mg. Stwierdzono natomiast heterogeniczność w meta-analizie dla UST w dawce 90 mg, która może wynikać z niewielkiej liczby włączonych badań do kumulacji ilościowej (Tabela 66).

Tabela 66.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	UST		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
UST 45 mg								
Igarashi 2012	12	62	73,10 (29,60)	30	10,90 (31,70)	62,20 [48,67; 75,73]	<0,0001 ^a	W
Leonardi 2008	12	255	75,60 (27,04)	253	7,00 (30,77)	68,60 [63,56; 73,64]	<0,0001 ^a	W
Papp 2008	12	405	77,00 (25,78)	404	4,90 (34,78)	72,10 [67,88; 76,32]	<0,0001 ^a	W
Tsai 2011	12	59	78,50 (27,20)	60	3,10 (43,00)	75,40 [62,49; 88,31]	<0,0001 ^a	W
Zhu 2013	12	158	86,80 (19,70)	160	12,90 (45,30)	73,90 [66,24; 81,56]	<0,0001 ^a	W
Metaanaliza	12	939	n/a	907	n/a	70,96 [68,12; 73,80]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,4392								
UST 90 mg								
Igarashi 2012	12	61	75,00 (29,00)	30	10,90 (31,70)	64,10 [50,62; 77,58]	<0,0001 ^a	W
Leonardi 2008	12	251	77,20 (23,67)	253	7,00 (30,77)	70,20 [65,41; 74,99]	<0,0001 ^a	W
Papp 2008	12	407	82,10 (22,57)	404	4,90 (34,78)	77,20 [73,16; 81,24]	<0,0001 ^a	W
Metaanaliza	12	719	n/a	687	n/a	72,24 [65,69; 78,79]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 70,94 %p= 0,032								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne

7.5.7. Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano we wszystkich pracach porównujących UST z PLC. W badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST niezależnie od podawanej dawki.

Kumulacja wyników badań porównujących UST w dawce 45 mg z PLC dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść UST

w dawce 45 mg (RB = 9,20 [5,41; 15,65]) oraz dawce 90 mg (RB = 14,33 [10,26; 20,03]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między badaniami włączonymi dla porównania UST 45 mg z PLC, wynika ona najprawdopodobniej z wysokiej odpowiedzi uzyskanej przez pacjentów przyjmujących PLC w badaniu Zhu 2013. Dla porównania UST 90 mg z PLC nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań (Tabela 67).

Tabela 67.
Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs. placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	37/64 (58)	3/31 (10)	5,97 [2,00; 17,87]	3 [2; 4]	<0,0001	W
Leonardi 2008	12	154/255 (60)	10/255 (4)	15,40 [8,32; 28,50]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Papp 2008	12	278/409 (68)	20/410 (5)	13,93 [9,04; 21,48]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	43/61 (70)	5/60 (8)	8,46 [3,60; 19,89]	2 [2; 3]	<0,001	W
Zhu 2013	12	126/160 (79)	24/162 (15)	5,32 [3,64; 7,76]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	12	638/949 (67)	62/918 (7)	9,20 [5,41; 15,65]	2 [2; 2]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 74,69% p=0,0033							
Metaanaliza Nie uwzględniono badania Zhu 2013	12	512/789 (65)	38/756 (5)	12,33 [8,82; 17,23]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² =7,74% p=0,3544							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	43/62 (69)	3/31 (10)	7,17 [2,41; 21,28]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Leonardi 2008	12	158/256 (62)	10/255 (4)	15,74 [8,51; 29,11]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Papp 2008	12	302/411 (73)	20/410 (5)	15,06 [9,79; 23,19]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	503/729 (69)	33/696 (5)	14,33 [10,26; 20,03]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,4277							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.5.8. Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czystą” w skali PGA podano w 3 z 5 prac porównujących UST 45 mg z PLC (Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011) oraz 2 z 3 prac porównujących UST 90 mg z PLC (Leonardi 2008, Papp 2008). We wszystkich badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST niezależnie od podawanej dawki.

Kumulacja ilościowa wyników trzech badań dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść UST w dawce 45 mg (RB=78,85 [19,64; 316,48]) oraz dawce 90 mg (RB=106,33 [21,44; 530,64]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań dla dawki UST 45 mg oraz 90 mg (Tabela 68).

Tabela 68.
Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Leonardi 2008	12	47/255 (18)	1/255 (0)	47,00 [6,53; 338,06]	6 [5; 8]	<0,0001	W
Papp 2008	12	93/409 (23)	0/410 (0)	187,46 [11,68; 3009,06]	5 [4; 6]	<0,0001	W
Tsai 2011	12	17/61 (28)	0/60 (0)	34,44 [2,12; 559,98]	4 [3; 7]	<0,001	W
Metaanaliza	12	157/725 (22)	1/725 (<1)	78,85 [19,64; 316,48]	5 [5; 6]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,6135							
UST 90 mg							
Leonardi 2008	12	45/256 (18)	1/255 (0)	44,82 [6,23; 322,71]	6 [5; 9]	<0,0001	W
Papp 2008	12	115/411 (28)	0/410 (0)	230,44 [14,38; 3693,85]	4 [4; 5]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	160/667 (24)	1/665 (<1)	106,67 [21,44; 530,64]	5 [4;5]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 3,57% p=0,3085							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.5.9. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia mierzoną za pomocą skali DLQI analizowano we wszystkich pracach porównujących UST w dawce 45 mg oraz 90 mg z PLC, po 12 tygodniach obserwacji. We wszystkich pracach stwierdzono przewagę obu dawek UST nad PLC. Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 3,2 punkty [19]. Zatem we wszystkich badaniach w grupie UST odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w skali DLQI.

Kumulacja ilościowa wyników badań wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść UST w dawce 45 mg (WMD = - 8,24 [-9,24; -7,24]), jak i 90 mg (WMD=-8,53 [-9,82; -7,24]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, która w przypadku porównania UST 90mg z PLC może wynikać z niewielkiej liczby badań w kumulacji ilościowej. Natomiast dla porównania UST 45 mg z PLC, nie udało się ustalić przyczyny wysokiej heterogeniczności (Tabela 69).

Tabela 69.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	UST		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
UST 45 mg								
Igarashi 2012	12	62	-8,00 (6,50)	31	-0,30 (5,30)	-7,70 [-10,17; -5,23]	<0,0001 ^a	W
Leonardi 2008	12	254	-8,00 (6,87)	252	-0,60 (5,97)	-7,40 [-8,52; -6,28]	<0,001	W
Papp 2008	12	401	-9,30 (7,12)	400	-0,50 (5,66)	-8,80 [-9,69; -7,91]	<0,0001 ^a	W
Tsai 2011	12	59	-11,20 (7,10)	60	-0,50 (6,50)	-10,70 [-13,15; -8,25]	<0,0001 ^a	W
Zhu 2013	12	158	-9,30 (7,20)	159	-1,90 (6,60)	-7,40 [-8,91; -5,89]	<0,0001 ^a	W
Metaanaliza	12	936	n/a	905	n/a	-7,26 [-10,50; -4,01]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 55,12% p=0,0633								
UST 90 mg								
Igarashi 2012	12	61	-7,40 (6,50)	31	-0,30 (5,30)	-7,10 [-9,58; -4,62]	<0,001 ^a	W
Leonardi 2008	12	249	-8,70 (6,47)	252	-0,60 (5,97)	-8,10 [-9,19; -7,01]	<0,001	W
Papp 2008	12	402	-10,00 (6,67)	400	-0,50 (5,66)	-9,50 [-10,36; -8,64]	<0,0001 ^a	W
Metaanaliza	12	712	n/a	683	n/a	-8,53 [-9,82; -7,24]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 66,37% p=0,0511								

W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

7.5.10. Względna zmiana DLQI

W badaniach porównujących UST z PLC nie oceniano względnej zmiany jakości życia mierzonej w kwestionariuszu DLQI.

7.5.11. Zmiana wyniku SF-36

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 analizowano w 2 włączonych do analizy pracach porównujących UST 45 mg oraz 90 mg z PLC (Igarashi 2012, Leonardi 2008).

Komponenta fizyczna (PCS)

W obu pracach (Leonardi 2008, Igarashi 2012) pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść UST zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg w odniesieniu do poprawy komponenty fizycznej kwestionariusza jakości życia SF-36.

Kumulacja ilościowa także wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść UST w dawce 45 mg (WMD =2,91 [1,66; 4,16]) oraz 90 mg (WMD = 3,89 [2,63; 5,15]) (Tabela 70).

Tabela 70.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	UST		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
UST 45 mg								
Igarashi 2012	12	62	7,80 (14,50)	31	-0,95 (9,60)	8,75 [3,81; 13,69]	0,0088 ^a	W
Leonardi 2008	12	255	2,00 (7,40)	255	-0,51 (7,50)	2,51 [1,22; 3,80]	<0,001	W
Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	2,91 [1,66; 4,16]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 82,54% p=0,0167								
UST 90 mg								
Igarashi 2012	12	61	5,10 (12,00)	31	-0,95 (9,60)	6,05 [1,52; 10,58]	0,0005 ^a	W
Leonardi 2008	12	256	3,20 (7,60)	255	-0,51 (7,50)	3,71 [2,40; 5,02]	<0,001	W
Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,89 [2,63; 5,15]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=1,00								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

a) Obliczenia własne

Komponenta psychiczna (MCS)

W badaniach Igarasi 2012 oraz Leonardii 2008 po 12 tygodniach stwierdzono znamienne różnice na korzyść UST w obu dawkach w odniesieniu do poprawy komponenty psychicznej jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36.

Kumulacja ilościowa wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść UST, zarówno w dawce 45 mg (WMD = 3,38 [2,04; 4,73] oraz 90 mg (WMD = 3,80 [2,43; 5,17]). Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami (Tabela 71).

Tabela 71.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	OI [tyg.]	UST		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
UST 45 mg								
Igarashi 2012	12	62	5,30 (9,80)	31	2,00 (6,80)	3,30 [-0,12; 6,72]	0,0584 ^a	W
Leonardi 2008	12	255	2,10 (9,30)	255	-1,30 (7,50)	3,40 [1,93; 4,87]	<0,001	W
Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,38 [2,04; 4,73]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9580								
UST 90 mg								
Igarashi 2012	12	61	5,80 (10,50)	31	2,00 (6,80)	3,80 [0,24; 7,36]	0,0364 ^a	W
Leonardi 2008	12	256	2,50 (9,50)	255	-1,30 (7,50)	3,80 [2,32; 5,28]	<0,001	W

Badanie	OI [tyg.]	UST		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,80 [2,43; 5,17]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=1,0								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

a) Obliczenia własne

7.6. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających UST w dawce 45 mg i 90 mg w porównaniu z PLC dla okresu obserwacji 12 tygodni.

7.6.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano we wszystkich pracach porównujących UST z PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie UST w dawce 45 mg w porównaniu z PLC (RR = 1,09 [1,00; 1,19]). Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy UST w dawce 90 mg a PLC w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,99 [0,90; 1,10]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 72).

Tabela 72.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	42/64 (66)	21/32 (66)	1,00 [0,74; 1,36]	0,00 [-0,20; 0,20]	1,00 ^a	N
Leonardi 2008	12	147/255 (58)	123/255 (48)	1,20 [1,01; 1,41]	NNH = 10 [5; 126]	0,034 ^a	W
Papp 2008	12	217/409 (53)	204/410 (50)	1,07 [0,93; 1,22]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,345 ^a	W
Tsai 2011	12	40/61 (66)	42/60 (70)	0,94 [0,73; 1,20]	-0,04 [-0,21; 0,12]	0,528 ^a	N
Zhu 2013	12	68/160 (43)	62/161 (39)	1,10 [0,85; 1,44]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,467 ^a	N
Metaanaliza	12	514/949 (54)	452/918 (49)	1,09 [1,00; 1,19]	0,04 [-0,001; 0,09]	0,0527	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,5968							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	37/62 (60)	21/32 (66)	0,91 [0,66; 1,26]	-0,06 [-0,26; 0,15]	0,565 ^a	N
Leonardi 2008	12	131/255 (51)	123/255 (48)	1,07 [0,89; 1,27]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,479 ^a	N
Papp 2008	12	197/411 (48)	204/410 (50)	0,96 [0,84; 1,11]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,601 ^a	W

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
Metaanaliza	12	365/728 (50)	348/697 (50)	0,99 [0,90; 1,10]	-0,00 [-0,05; 0,05]	0,915	N
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$ $p=0,58$							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

a) Obliczenia własne

7.6.2. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano w pięciu pracach porównujących UST w dawce 45 mg z PLC oraz trzech porównujących UST w dawce 90 mg z PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST, zarówno w dawce 45 mg (RR = 0,70 [0,34; 1,45]), jak i w dawce 90 mg, a PLC (RR = 0,87 [0,39; 1,93]) w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 73).

Tabela 73.

Wystąpienie SAE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	2/32 (6)	0,10 [0,01; 2,05]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,136 ^a	N
Leonardi 2008	12	2/255 (1)	2/255 (1)	1,00 [0,14; 7,04]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00 ^a	N
Papp 2008	12	8/409 (2)	8/410 (2)	1,00 [0,38; 2,65]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,996 ^a	N
Tsai 2011	12	0/61 (0)	2/60 (3)	0,20 [0,01; 4,01]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,209 ^a	N
Zhu 2013	12	1/160 (1)	1/161 (1)	1,01 [0,06; 15,95]	0,00004 [-0,02; 0,02]	0,997 ^a	N
Metaanaliza	12	11/949 (1)	15/918 (2)	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3426	N
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$ $p=0,47$							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	3/62 (5)	2/32 (6)	0,77 [0,14; 4,40]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,781 ^a	N
Leonardi 2008	12	4/255 (2)	2/255 (1)	2,00 [0,37; 10,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,411 ^a	N
Papp 2008	12	5/411 (1)	8/410 (2)	0,62 [0,21; 1,89]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,399 ^a	N
Metaanaliza	12	12/728 (2)	12/697 (2)	0,87 [0,39; 1,93]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,7369	N
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$ $p=0,47$							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

a) Obliczenia własne

7.6.3. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano we wszystkich pracach porównujących UST z PLC. W grupach UST 45 mg nie zanotowano żadnego przypadku ciężkich infekcji, natomiast w grupach UST 90 mg wystąpiły łącznie 4 przypadki.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną UST w dawce 45 mg a PLC (RR = 0,35 [0,08; 1,53]), jak również grupą leczoną UST w dawce 90 mg a PLC (RR = 1,10 [0,27; 4,56]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 74).

Tabela 74.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Leonardi 2008	12	0/255 (0)	1/255 (<1)	0,33 [0,01; 8,14]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0,500 ^a	N
Papp 2008	12	0/409 (0)	2/410 (<1)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,005 [-0,01; 0,003]	0,299 ^a	N
Tsai 2011	12	0/61 (0)	1/60 (2)	0,33 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,291 ^a	N
Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Metaanaliza	12	0/949 (0)	4/918 (<1)	0,35 [0,08; 1,53]	-0,004 [-0,01; 0,002]	0,163	N
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,978							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	1/62 (2)	0/32 (0)	1,57 [0,07; 37,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,583 ^a	N
Leonardi 2008	12	2/255 (1)	1/255 (<1)	2,00 [0,18; 21,92]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,562 ^a	N
Papp 2008	12	1/411 (<1)	2/410 (<1)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,562 ^a	N
Metaanaliza	12	4/728 (1)	3/697 (<1)	1,10 [0,27; 4,56]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,805	N
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,702							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski
a) Obliczenia własne

7.6.4. Wycofanie z badania ogółem

Przedwczesne przerwanie leczenia bez względu na przyczynę raportowano we wszystkich pracach porównujących UST z PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia jest istotnie statystycznie mniejsze dla UST w dawce 45 mg (RR = 0,33 [0,18; 0,58]), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania UST

w dawce 90 mg z PLC (RR = 0,62 [0,37; 1,03]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 75).

Tabela 75.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT/RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	4/32 (13)	0,06 [0,003; 1,02]	NNT = 8 [5; 167]	0,045 ^a	W
Leonardi 2008	12	1/255 (0)	12/255 (5)	0,08 [0,01; 0,64]	NNT = 24 [15; 63]	0,002 ^a	W
Papp 2008	12	6/409 (1)	18/410 (4)	0,33 [0,13; 0,83]	NNT = 35 [20; 161]	1,00 ^a	W
Tsai 2011	12	4/61 (7)	5/60 (8)	0,79 [0,22; 2,79]	-0,02 [-0,11; 0,08]	0,079 ^a	S
Zhu 2013	12	3/160 (2)	3/161 (2)	1,01 [0,21; 4,91]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,994 ^a	Ś
Metaanaliza	12	14/949 (1)	42/918 (5)	0,33 [0,18; 0,58]	NNT = 32 [22; 64]	0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² =42 % p=0,14							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	4/62 (6)	4/32 (13)	0,52 [0,14; 1,93]	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,361 ^a	N
Leonardi 2008	12	10/255 (4)	12/255 (5)	0,83 [0,37; 1,89]	-0,008 [-0,04; 0,03]	0,656 ^a	Ś
Papp 2008	12	9/411 (2)	18/410 (4)	0,50 [0,23; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,002]	0,077 ^a	W
Metaanaliza	12	23/728 (3)	34/697 (5)	0,62 [0,37; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0,0667	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,649							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski
a) Obliczenia własne

7.6.5. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących UST z PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienie AE jest istotnie statystycznie mniejsze dla UST w dawce 45 mg w porównaniu z PLC (RR = 0,27 [0,12; 0,64]), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania UST w dawce 90 mg z PLC (RR = 0,64 [0,30; 1,37]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 76).

Tabela 76.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT/RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	2/32 (6)	0,10 [0,01; 2,05]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,136 ^a	N
Leonardi 2008	12	0/255 (0)	6/255 (2)	0,08 [0,004; 1,36]	NNT = 43 [23; 285]	0,096 ^a	W
Papp 2008	12	2/409 (<1)	8/410 (2)	0,25 [0,05; 1,17]	-0,02 [-0,03; 0,0004]	0,050 ^a	N
Tsai 2011	12	0/61 (0)	3/60 (5)	0,14 [0,01; 2,66]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,191 ^a	N
Zhu 2013	12	3/160 (2)	2/161 (1)	1,51 [0,26; 8,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,650	N
Metaanaliza	12	5/949 (<1)	21/918 (2)	0,27 [0,12; 0,64]	NNT = 56 [34; 156]	0,003	Ś
Test heterogeniczności: I ² =19% p=0,294							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	4/62 (6)	2/32 (6)	1,03 [0,20; 5,34]	0,00 [-0,10; 0,11]	0,970 ^a	N
Leonardi 2008	12	2/255 (1)	6/255 (2)	0,33 [0,07; 1,64]	-0,005 [-0,02; 0,013]	0,526 ^a	N
Papp 2008	12	6/411 (1)	8/410 (2)	0,75 [0,26; 2,14]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,588 ^a	N
Metaanaliza	12	12/728 (2)	16/697 (2)	0,64 [0,30; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,255	N
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,59							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.6.6. Zgon

W badaniach Papp 2008, Tsai 2011 oraz Zhu 2013 nie odnotowano wystąpienia zgonu dla okresu obserwacji 12 tyg. W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat wystąpienia zgonu w czasie trwania badania (Tabela 77).

Tabela 77.
Wystąpienie zgonu dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Papp 2008	12	0/409 (0)	0/410 (0)	n/a	n/a	bd	n/d
Tsai 2011	12	0/61 (0)	0/60 (0)	n/a	n/a	bd	n/d
Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	bd	n/d
UST 90 mg							
Papp 2008	12	1/411 (<1)	0/410 (0)	2,99 [0,12; 73,25]	0,002 [-0,004; 0,009]	bd	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.6.7. Nowotwory

Ryzyko wystąpienia nowotworu analizowano we wszystkich pracach włączonych do analizy dla porównania UST vs PLC. W badaniu Papp 2008 w grupie PLC odnotowano dwa przypadki nowotworów: raka wątrobowo komórkowego oraz raka płaskonabłonkowego, natomiast w grupie UST 90 mg pojedynczy przypadek raka podstawno-komórkowego. W badaniu Igharashi 2012 zdiagnozowano jeden przypadek raka prostaty u pacjenta z grupy UST 90 mg.

W kumulacji ilościowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowotworów, zarówno dla UST w dawce 45 mg (RR = 0,56 [0,11; 2,87]) jak i w dawce 90 mg (RR = 0,80 [0,15; 4,23]). Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 78).

Tabela 78.
Wystąpienie nowotworu dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Leonardi 2008	12	0/255 (0)	0/255 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Papp 2008	12	0/409 (0)	2/410 (<1)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,005 [-0,01; 0,003]	0,299 ^a	N
Tsai 2011	12	0/60 (0)	0/61 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Metaanaliza	12	0/948 (0)	2/912	0,56 [0,11; 2,87]	-0,002 [-0,01; 0,003]	0,4832	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9510							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	1/62 (2)	0/32 (0)	1,57 [0,07; 37,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,58 ^a	N
Leonardi 2008	12	0/255 (0)	0/255 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Papp 2008	12	1/411 (<1)	2/410 (<1)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,562 ^a	N
Metaanaliza	12	2/728 (<1)	2/697 (<1)	0,80 [0,15; 4,23]	-0,0005 [-0,007; 0,006]	0,7938	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,8455							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne;

7.6.8. Działania niepożądane wątrobowe

W poniższym rozdziale opisano występowanie działań niepożądanych specjalnego zainteresowania, dotyczących wątroby i dróg żółciowych. Podwyższony poziom ALT raportowano w 2 badaniach włączonych dla porównania UST z PLC (Igarashi 2012, Zhu 2013) a podwyższony poziom AST raportowano jedynie w badaniu Igharashi 2012 porównującym UST w dawkach 45 mg i 90 mg z PLC.

W badaniach porównujących UST z PLC nie oceniano działań niepożądanych wątrobowych zdefiniowanych jako zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ani podwyższonego poziomu GTP.

Podwyższony poziom ALT

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między UST a PLC w kontekście wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w badaniach Igharashi 2012 oraz Zhu 2013.

Kumulacja ilościowa także nie wykazała różnic między UST w dawce 45 mg a PLC w odniesieniu do wystąpienia podwyższonego poziomu ALT. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności między włączonymi badaniami (Tabela 79).

Tabela 79.
Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	1/64 (2)	1/32 (3)	0,50 [0,03; 7,74]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,636 ^a	N
Zhu 2013	12	2/161 (1)	1/160 (<1)	1,99 [0,18; 21,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,573 ^a	N
Metaanaliza	12	3/225 (1)	2/192 (1)	1,14 [0,21; 6,27]	0,002 [-0,02; 0,02]	0,88	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,4561							
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	1/62 (2)	1/32 (3)	0,52 [0,03; 7,98]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,620 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom AST

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między UST a PLC w kontekście wystąpienia podwyższonego poziomu AST w badaniu Igharashi 2012, zarówno dla dawki 45 mg jak i 90 mg (Tabela 80).

Tabela 80.
Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		UST	PLC				
UST 45 mg							
Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a	N
UST 90 mg							
Igarashi 2012	12	0/62 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne

7.7. Analiza skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

7.7.1. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich pracach porównujących INF z PLC. Istotną statystycznie różnicę na korzyść INF uzyskano we wszystkich badaniach.

Kumulacja wyników badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść INF (RB = 26,45 [15,14; 46,19], NNT = 2 [2; 2]) (Tabela 81). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Tabela 81.
Uzyskanie PASI75 dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	2/11 (18)	4,50 [1,25; 16,25]	2 [2; 4]	0,0089	W
Gottlieb 2004	10	87/99 (88)	3/51 (6)	14,94 [4,97; 44,89]	2 [2; 2]	<0,001	W
Menter 2007	10	237/314 (75)	4/208 (2)	39,25 [14,84; 103,80]	2 [2; 2]	<0,001	W
Reich 2005	10	242/301 (80)	2/77 (3)	30,95 [7,87; 121,68]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Torii 2010	10	24/35 (69)	0/19 (0)	27,22 [1,75; 424,16]	2 [2; 2]	<0,001	W
Yang 2012	10	68/84 (81)	1/45 (2)	36,43 [5,23; 253,71]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	10	667/844 (79)	12/411 (3)	26,45 [15,14; 46,19]	2 [2; 2]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I²= 45% p=0,104

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.7.2. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 5 pracach porównujących INF z PLC (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). We wszystkich uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść INF. W pracy Chaudhari 2001 nie przedstawiono wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z PLC oraz obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych.

Kumulacja wyników czterech badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść INF (RB = 7,32 [5,03; 10,65]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 82).

Tabela 82.
Uzyskanie PASI50 dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	bd/11 (bd)	bd	bd	bd	n/d

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Gottlieb 2004	10	96/99 (97)	11/51 (22)	4,50 [2,66; 7,60]	2 [2; 2]	<0,001	W
Reich 2005	10	274/301 (91)	6/77 (8)	11,68 [5,41; 25,21]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Torii 2010	10	29/35 (83)	2/19 (11)	7,87 [2,10; 29,45]	2 [2; 2]	<0,001	W
Yang 2012	10	79/84 (94)	6/45 (13)	7,87 [2,10; 29,45]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	10	478/519 (92)	25/192 (13)	7,32 [5,03; 10,65]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 37% p=0,19							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.7.3. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano w 5 pracach porównujących INF z PLC (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). Istotną statystycznie przewagę na korzyść INF uzyskano we wszystkich badaniach.

Kumulacja wyników pięciu badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść INF (RB = 49,93 [18,90; 131,89]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 83).

Tabela 83.
Uzyskanie PASI90 dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Gottlieb 2004	10	57/99 (58)	1/51 (2)	29,36 [4,19; 205,98]	2 [2; 3]	<0,001	W
Menter 2007	10	142/314 (45)	1/208 (0)	94,06 [13,26; 667,14]	3 [2; 3]	<0,001	W
Reich 2005	10	172/301 (57)	1/77 (1)	44,00 [6,26; 309,15]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Torii 2010	10	19/35 (54)	0/19 (0)	21,67 [1,38; 340,07]	2 [2; 3]	<0,001	W
Yang 2012	10	48/84 (57)	0/45 (0)	52,49 [3,31; 831,78]	2 [2; 3]	<0,001	W
Metaanaliza	10	438/833 (53)	3/400 (1)	49,93 [18,90; 131,89]	2 [2; 3]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,90							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.7.4. Odpowiedź PASI100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w jednej z 6 prac porównujących INF z PLC (Reich 2005). W badaniu tym uzyskano istotną statystycznie przewagę na korzyść infliksimabu (RB=40,03 [2,51; 638,60]) (Tabela 84).

Tabela 84.
Uzyskanie PASI100 dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Reich 2005	10	77/301 (26)	0/77 (0)	40,03 [2,51; 638,60]	4 [4; 5]	0,009 ^a	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
 a) Obliczenia własne

7.7.5. Zmiana PASI

W badaniach porównujących INF z PLC nie raportowano zmiany PASI.

7.7.6. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI analizowano w 2 pracach (Chaudhari 2001, Reich 2005). W obydwu pracach stwierdzono, że INF istotnie statystycznie poprawia wynik PASI po 10 tygodniach obserwacji.

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść INF (WMD = 78,94 [72,00; 85,88]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 85).

Tabela 85.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Chaudhari 2001	10	11	88 (37,6) ^a	11	18 (37,6) ^a	70,00 [38,58; 101,42]	<0,0003	W
Reich 2005	10	192	85,5 (21,4)	77	6,1 (29,9)	79,40 [73,52; 85,28]	<0,0001	W
Metaanaliza	10	303	n/a	88	n/a	78,94 [72,00; 85,88]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I²= 0% p=0,57

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
 a) Wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p)

7.7.7. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA po 10 tygodniach obserwacji podano we wszystkich pracach porównujących INF z PLC. We wszystkich pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść INF.

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść INF (RB = 15,13 [7,28; 31,44]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników badań, najprawdopodobniej przyczyną jest bardzo niska odpowiedź uzyskana w grupie PLC w badaniu Menter 2007 (Tabela 86).

Tabela 86.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	1/11 (9)	9,00 [1,36; 59,54]	2 [1; 3]	0,023 ^a	W
Gottlieb 2004	10	89/99 (90)	5/51 (10)	9,17 [3,98; 21,14]	2 [2; 2]	<0,001	W
Menter 2007	10	239/314 (76)	2/208 (1)	79,16 [19,90; 314,84]	2 [2; 2]	<0,001	W
Reich 2005	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,01; 64,58]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Torii 2010	10	26/35 (74)	2/19 (11)	7,06 [1,88; 26,56]	2 [2; 3]	<0,001	W
Yang 2012	10	74/84 (88)	3/45 (7)	13,21 [4,42; 39,54]	2 [2; 2]	<0,001	W
Metaanaliza	10	679/835 (81)	16/411 (4)	15,13 [7,28; 31,44]	2 [2; 2]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 54% p=0,05							
Metaanaliza Nie uwzględniono badania Menter 2007	10	440/848 (52)	14/203 (7)	12,76 [7,58; 21,47]	2 [2; 2]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,68							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.7.8. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

W badaniach porównujących infliksimab z placebo nie raportowano uzyskania oceny PGA: „czysta”.

7.7.9. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia z skali DLQI analizowano w 5 pracach porównujących INF z PLC po 10 tygodniach obserwacji (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). We wszystkich stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w skali DLQI w grupie INF. Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 3,2 punkty [19].

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść INF (WMD = -8,81 [-10,17; -7,46]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, wynikającą najprawdopodobniej z wysokiej odpowiedzi w grupie placebo w badaniach Gottlieb 2004 oraz Yang 2012. (Tabela 87).

Tabela 87.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Gottlieb 2004	10	99	-10,3 (7,3)	51	-2,6 (5,7)	-7,70 [-10,00; -5,40]	<0,001	W
Menter 2007	10	314	-10,5 (7,1)	208	-0,6 (5,4)	-9,90 [-11,03; -8,77]	<0,001	W
Reich 2005	10	301	-10,3 (7,1)	77	-0,4 (5,7)	-9,90 [-11,61; -8,19]	<0,001	W

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Torii 2010	10	34	-9,9 (7,1)	16	-0,4 (6,2)	-9,50 [-13,36; -5,64]	<0,001	W
Yang 2012	10	82	-8,0 (7,1)	44	-1,5 (5,1)	-6,50[-8,65; -4,35]	<0,001	W
Metaanaliza	10	830	n/a	396	n/a	-8,81 [-10,17; -7,46]	<0,0001	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 62% p=0,03								
Metaanaliza Nie uwzględniono badań Gottlieb 2004 i Yang 2012	10	649	n/a	301	n/a	-9,88 [-10,73; -9,03]	<0,0001	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9806								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

7.7.10. Względna zmiana DLQI

Względną zmianę jakości życia w skali DLQI raportowano w jednym badaniu oceniającym INF z PLC (Gottlieb 2004). W badaniu wykazano znaczącą przewagę na korzyść INF (Tabela 88).

Tabela 88.

Względna zmiana DLQI dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Gottlieb 2004	10	99	79,4 (30,9)	51	15,9 (40,1)	58,10 [70,68; 45,52]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

7.7.11. Zmiana wyniku SF-36

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 analizowano w 2 pracach porównujących INF z PLC po 10 tygodniach obserwacji (Menter 2007, Reich 2004).

Komponenta fizyczna (PCS)

W obydwu badaniach stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę komponenty fizycznej w skali SF-36 w grupie INF w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC.

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść INF względem PLC (WMD = 4,42 [3,27; 5,58]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 89).

Tabela 89.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Menter 2007	10	314	3,8 (8,9)	208	-0,1 (7,7)	3,90 [2,42; 5,38]	<0,001	W
Reich 2005	10	301	5 (8,3)	77	-0,4 (7,7)	5,40 [3,35; 7,45]	<0,001	W
Metaanaliza	10	615	n/a	285	n/a	4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I²= 32% p=0,23

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia

Komponenta psychiczna (MCS)

W obydwu badaniach stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę komponenty psychicznej w skali SF-36 w grupie INF w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC.

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść INF względem PLC (WMD = 6,05 [4,59; 7,50]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 90).

Tabela 90.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	INF		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Menter 2007	10	314	5,3 (10,9)	208	-0,2 (9,8)	5,50 [3,66; 7,34]	<0,001	W
Reich 2005	10	301	6,3 (11)	77	-0,8 (9,7)	7,10 [4,41; 9,79]	<0,001	W
Metaanaliza	10	615	n/a	285	n/a	6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001	W

Test heterogeniczności: I²= 4% p=0,31

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

7.8. Analiza bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających INF w porównaniu z PLC dla 10 tygodni (Chaudhari 2001, Yang 2012), 14 tygodni (Menter 2007, Torii 2010) oraz 24 i 30 tygodni obserwacji (Reich 2005 i Gottlieb 2004 odpowiednio). Mimo różnic w okresie obserwacji, zdecydowano się na ich kumulację w metaanalizie, gdyż w poszczególnych badaniach stosowano identyczne schematy terapeutyczne (wielkość i liczba dawek), a jedyna różnica dotyczyła długości okresu obserwacji. W kolejnym kroku przeprowadzono także kumulację dla okresu obserwacji 10–14 tyg.

7.8.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 5 pracach porównujących INF z PLC (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). W trzech badaniach (Gottlieb 2004, Menter 2008, Torii 2010) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie INF.

Kumulacja wyników 5 badań wykazała, że INF istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych (RR=1,22 [1,12; 1,34], NNH = 7 [5; 13]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono dodatkową analizę dla okresu obserwacji 10–14 tyg, po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005, jednak nie zaobserwowano wpływu wyników tych badań na wnioskowanie. (Tabela 91).

Tabela 91.
Wystąpienie AEs ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Gottlieb 2004	30	78/99 (79)	32/51 (63)	1,26 [0,99; 1,59]	NNH = 6 [3; 19]	0,057 ^a	W
Menter 2007	14	216/314 (69)	116/207 (56)	1,23 [1,07; 1,41]	NNH = 7 [4; 23]	0,046 ^a	W
Reich 2005	24	244/298 (82)	54/76 (71)	1,15 [0,99; 1,34]	0,11 [-0,003; 0,22]	0,070 ^a	Ś
Torii 2010	14	34/35 (97)	11/19 (58)	1,68 [1,14; 2,47]	NNH = 2 [1; 6]	0,009 ^a	W
Yang 2012	10	36/84 (43)	17/45 (38)	1,13 [0,72; 1,78]	0,05 [-0,13; 0,23]	0,582 ^a	Ś
Metaanaliza	10-30	608/830 (73)	230/398 (58)	1,22 [1,12; 1,34]	NNH = 7 [5; 13]	<0,0001	W
Test heterogeniczności : I ² = 0% p=0,51							
Metaanaliza Po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005	10-14	286/433 (66)	144/271 (53)	1,25 [1,10; 1,42]	NNH = 7 [4; 16]	0,0003	Ś
Test heterogeniczności : I ² = 18,39% p=0,29							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni
a) Obliczenia własne

7.8.2. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących INF z PLC. W badaniu Gottlieb 2004 ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie INF (30 tygodni obserwacji); w pozostałych 5 pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,80 [0,87; 3,72]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono dodatkową analizę dla okresu obserwacji 10–14 tyg, po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005, jednak nie zaobserwowano wpływu wyników tych badań na wnioskowanie (Tabela 92).

Tabela 92.
Wystąpienie SAEs ogółem dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Gottlieb 2004	30	8/99 (8)	0/51 (0)	8,84 [0,52; 150,16]	NNH = 12 [7; 49]	0,132 ^a	W
Menter 2007	14	9/314 (3)	5/207 (2)	1,19 [0,40; 3,49]	0,005 [-0,02; 0,03]	0,756 ^a	N
Reich 2005	24	17/298 (6)	2/76 (3)	2,17 [0,51; 9,18]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,293 ^a	N
Torii 2010	14	1/35 (3)	1/19 (5)	0,54 [0,04; 8,20]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,659 ^a	N
Yang 2012	10	1/84 (1)	0/45 (0)	1,62 [0,07; 39,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,765 ^a	N
Metaanaliza	10–30	36/841 (4)	8/409 (2)	1,80 [0,87; 3,72]	0,02 [-0,0004; 0,04]	0,1141	N
Test heterogeniczności: I ² =17% p=0,3052							
Metaanaliza Po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005	10–14	11/444 (2)	6/282 (2)	1,11 [0,44; 2,79]	0,004 [-0,20; 0,03]	0,7668	N
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,9427							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.8.3. Ciężkie infekcje

Wystąpienie ciężkich infekcji raportowano w dwóch pracach porównujących INF z PLC w okresie 14–30 tygodni obserwacji (Gottlieb 2004, Torii 2010). W badaniu Gottlieb 2004 w grupie INF wystąpił jeden przypadek ciężkiej infekcji, natomiast w badaniu Torii 2010 w grupie PLC także wystąpił jeden przypadek ciężkiej infekcji.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkich infekcji między grupami. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami badań (Tabela 93).

Tabela 93.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Gottlieb 2004	30	1/99 (1)	0/51 (0)	1,56 [0,06; 37,63]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,585 ^a	N
Torii 2010	14	0/35 (0)	1/19 (5)	0,19 [0,01; 4,34]	-0,05 [-0,17; 0,07]	0,417 ^a	N
Metaanaliza	14-30	1/134 (1)	1/70 (1)	0,53 [0,08; 3,78]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,5307	N
Test heterogeniczności: I ² = 29% p=0,24							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.8.4. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania raportowano we wszystkich pracach porównujących INF z PLC. W badaniach Gottlieb 2004 i Menter 2007 ryzyko wycofania z badania było znamienne niższe w grupie INF. W pozostałych 4 pracach nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników badań wykazała, że INF w sposób znamieny zmniejsza ryzyko wycofania z badania (RR = 0,46 [0,27; 0,80]). Różnica w odniesieniu do parametrów względnych jest nieznamienna statystycznie, dlatego nie obliczano NNT. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań które można wytłumaczyć różnicami w metodyce pomiędzy badaniami włączonymi, w szczególności dłuższym okresem obserwacji w badaniach Gottlieb 2004 i Reich 2005 (odpowiednio 30 i 24 tyg.) (Tabela 94).

Tabela 94.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania Inflikimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	1/11 (9)	1/11 (9)	1,00 [0,07; 14,05]	0,00 [-0,24; 0,24]	1,00 ^a	N
Gottlieb 2004	30	18/99 (18)	37/51 (73)	0,25 [0,16; 0,39]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001 ^a	W
Menter 2007	14	17/314 (5)	24/208 (12)	0,47 [0,26; 0,85]	NNT = 17 [9; 90]	0,0128 ^a	W
Reich 2005	24	32/301 (11)	9/77 (12)	0,91 [0,45; 1,82]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,790 ^a	Ś
Torii 2010	14	3/35 (9)	4/19 (21)	0,41 [0,10; 1,63]	-0,12 [-0,33; 0,08]	0,2048 ^a	N
Yang 2012	10	1/84 (1)	1/45 (2)	0,54 [0,03; 8,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,656 ^a	Ś
Metaanaliza	10-30	72/844 (9)	76/411 (19)	0,46 [0,27; 0,80]	-0,12 [-0,25; 0,004]	0,0055	Ś
Test heterogeniczności: I ² = 52% p=0,063							
Metaanaliza nie uwzględniono badań Gottlieb 2004 i Reich 2005	10-14	22/444 (5)	30/283 (11)	0,48 [0,28; 0,81]	-0,06 [-0,10; 0,01]	0,0058	W
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9481							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.8.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Przypadki wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w 5 pracach porównujących INF z PLC (Chaudhari 2001, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). W żadnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników 5 badań nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,56 [0,82; 2,99]). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Przeprowadzono dodatkową analizę dla okresu obserwacji 10-14 tyg, po wykluczeniu badania Reich 2005, jednak nie zaobserwowano wpływu wyników tych badań na wnioskowanie. (Tabela 95).

Tabela 95.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	1/11 (9)	0/11 (0)	3,00 [0,14; 66,53]	0,09 [-0,13; 0,31]	0,487 ^a	N
Menter 2007	14	12/314 (4)	4/208 (2)	1,99 [0,65; 6,08]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,136 ^a	Ś
Reich 2005	24	27/298 (9)	5/76 (7)	1,38 [0,55; 3,46]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,496 ^a	Ś
Torii 2010	14	1/35 (3)	1/19 (5)	0,54 [0,04; 8,20]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,659 ^a	N
Yang 2012	10	1/84 (1)	0/45 (0)	1,62 [0,07; 39,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,765 ^a	Ś
Metaanaliza	10-24	42/742 (6)	10/359 (3)	1,56 [0,82; 2,99]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1773	
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,91							
Metaanaliza Nie uwzględniono badania Reich 2005	10-14	15/444 (3)	5/283 (2)	1,77 [0,71; 4,42]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1726	
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,7987							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.8.6. Zgony

Występowanie zgonów analizowano w 3 pracach porównujących INF z PLC (Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010). W badaniach Menter 2007 i Torii 2010 nie odnotowano zgonów w okresie 10 tygodni obserwacji, natomiast w pracy Reich 2005 wystąpił jeden zgon w grupie INF z powodu sepsy, powstałej w wyniku martwiczego zapalenia powęzi. Tabela 96

Tabela 96.
Wystąpienie zgonu dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Menter 2007	10	0/314 (0)	0/208 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Reich 2005	24	1/301 (0)	0/77 (0)	0,78 [0,03; 18,84]	0,003 [-0,02; 0,02]	0,74	N
Torii 2010	14	0/35 (0)	0/19 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Metaanaliza	10-24	1/650 (0)	0/304 (0)	0,67 [0,08; 5,40]	0,001 [-0,008; 0,01]	0,83	N
Test heterogeniczności: I ² = 0,00% p=0,9425							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

7.8.7. Nowotwory

Wystąpienie nowotworów raportowano w trzech pracach porównujących INF z PLC (Reich 2005, Yang 2012 i Torii 2010). W badaniu Reich 2005 odnotowano wystąpienie nowotworu u 3 pacjentów leczonych INF (nowotwory skóry w tym 1 przypadek raka płaskonabłonkowego), nie odnotowano natomiast żadnego przypadku nowotworu w grupie PLC. Nowotwór zdiagnozowano u jednego pacjenta przyjmującego INF w badaniach Yang 2012 (rak trzustki) oraz Torii 2010 (rak ślinianki),

natomiast nie raportowano wyników dla grupy PLC, w związku z tym nie przeprowadzono kumulacji ilościowej (Tabela 97).

Tabela 97.
Wystąpienie nowotworów dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Reich 2005	24	3/298 (1)	0/76 (0)	1,80 [0,09; 34,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,70 ^a	N
Torii 2010	62	1/35 (3)	bd/19 (bd)	n/a	n/a	bd	N
Yang 2012	26	1/84 (1)	bd/45 (bd)	n/a	n/a	bd	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

a) Obliczenia własne

7.8.8. Działania niepożądane wątrobowe

W poniższym rozdziale opisano występowanie działań niepożądanych specjalnego zainteresowania, dotyczących wątroby i dróg żółciowych. W trzech badaniach porównujących INF z PLC raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu ALT (Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012), podczas gdy wystąpienie podwyższonego poziomu AST raportowano w badaniach Reich 2005, Chaudhari 2001 i Yang 2012. Wystąpienie podwyższonego poziomu GTP raportowano jedynie w badaniu Torii 2010. W badaniach porównujących INF z PLC nie raportowano wystąpienia zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Podwyższony poziom ALT

Jedynie w badaniu Reich 2005 odnotowano istotną statystycznie różnicę, na korzyść PLC w odniesieniu do wystąpienia podwyższonego poziomu ALT.

Kumulacja ilościowa trzech badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść PLC w odniesieniu do parametrów względnych (NNH = 19; [11; 69]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych do kumulacji ilościowej (Tabela 98).

Tabela 98.
Podwyższony poziom ALT dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Reich 2005	24	18/298 (6)	0/76 (0)	9,53 [0,58; 156,35]	NNH = 16 [10; 36]	0,114 ^a	Ś
Torii 2010	14	2/35 (6)	0/19 (0)	2,78 [0,14; 55,06]	0,06 [-0,05; 0,16]	0,503 ^a	N
Yang 2012	26	8/84 (10)	3/45 (7)	1,43 [0,40; 5,12]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,57	N
Metaanaliza	14-26	28/417 (7)	3/140 (2)	2,80 [0,95; 8,22]	NNH = 19 [11; 69]	0,0617	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,41							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom AST

W żadnym z badań porównujących INF z PLC nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do wystąpienia podwyższonego poziomu AST.

Kumulacja ilościowa trzech badań także nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami (RR = 1,07; [0,24; 4,83]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych do kumulacji ilościowej (Tabela 99).

Tabela 99.
Podwyższony poziom AST dla porównania Infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	1/11 (9)	0,33 [0,02; 7,39]	-0,09 [-0,31; 0,13]	0,487 ^a	N
Reich 2005	24	6/298 (2)	0/76 (0)	3,35 [0,19; 58,78]	0,020 [-0,004; 0,045]	0,696 ^a	N
Yang 2012	26	1/84 (1)	1/45 (2)	0,54 [0,03; 8,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,65	N
Metaanaliza	10-26	7/393 (2)	2/132 (2)	1,07 [0,24; 4,83]	0,004 [-0,021; 0,030]	0,497	N
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,497							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

Podwyższony poziom GTP

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do wystąpienia podwyższonego poziomu GTP (Tabela 100).

Tabela 100.
Podwyższony poziom GST dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		INF	PLC				
Torii 2010	14	2/35 (6)	0/19 (0)	2,78 [0,14; 55,06]	0,06 [-0,05; 0,16]	0,503 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
a) Obliczenia własne

7.9. Podsumowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania ADA z PLC oraz dla pozostałych komparatorów (ETA, UST, INF) z PLC (Tabela 101, Tabela 102).

Tabela 101.
Podsumowania analizy skuteczności

Porównanie	RB [95% CI]					WMD[95%CI]
	PASI75	PASI50	PASI90	PASI 100	PGA 0 lub 1	DLQI ^a
ADA vs PLC	8,64 [4,47; 16,68]	3,27 [2,33; 4,60]	12,65 [3,00; 53,41]	17,38 [7,45; 40,55]	11,83 [8,14; 17,21]	-6,53 [-7,23; -5,84]
ETA50 vs PLC	11,31 [6,61; 19,34]	5,66 [4,33; 7,41]	14,23 [5,00; 40,52]	x	8,84 [5,44; 14,34]	46,80 [37,94; 55,67] ^b
ETA100 vs PLC	10,34 [7,61; 14,04]	6,37 [4,62; 8,78]	15,49 [8,64; 27,77]	9,54 [1,29; 70,63]	11,76 [7,82; 17,70]	50,11 [40,44; 61,48] ^b
UST45 vs PLC	13,12 [7,82; 22,02]	6,69 [5,01; 8,94]	28,09 [16,99; 46,45]	60,83 [17,37; 209,86]	9,20 [5,41; 15,65]	-7,26 [-10,50; -4,01]
UST90 vs PLC	19,78 [13,45; 29,09]	8,57 [6,86; 10,70]	34,30 [17,93; 65,60]	103,69 [14,51; 740,87]	14,33 [10,26; 20,03]	-8,53 [-9,82; -7,24]
INF vs PLC	26,45 [15,14; 46,19]	7,32 [5,03; 10,65]	49,93 [18,90; 131,89]	40,03 [2,51; 638,60]	15,13 [7,28; 31,44]	-8,81 [-10,17; -7,46]

a) Zmiana bezwzględna w punktach (jeżeli nie podano inaczej);
b) Zmiana względna (poprawa) [%]

Tabela 102.
Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

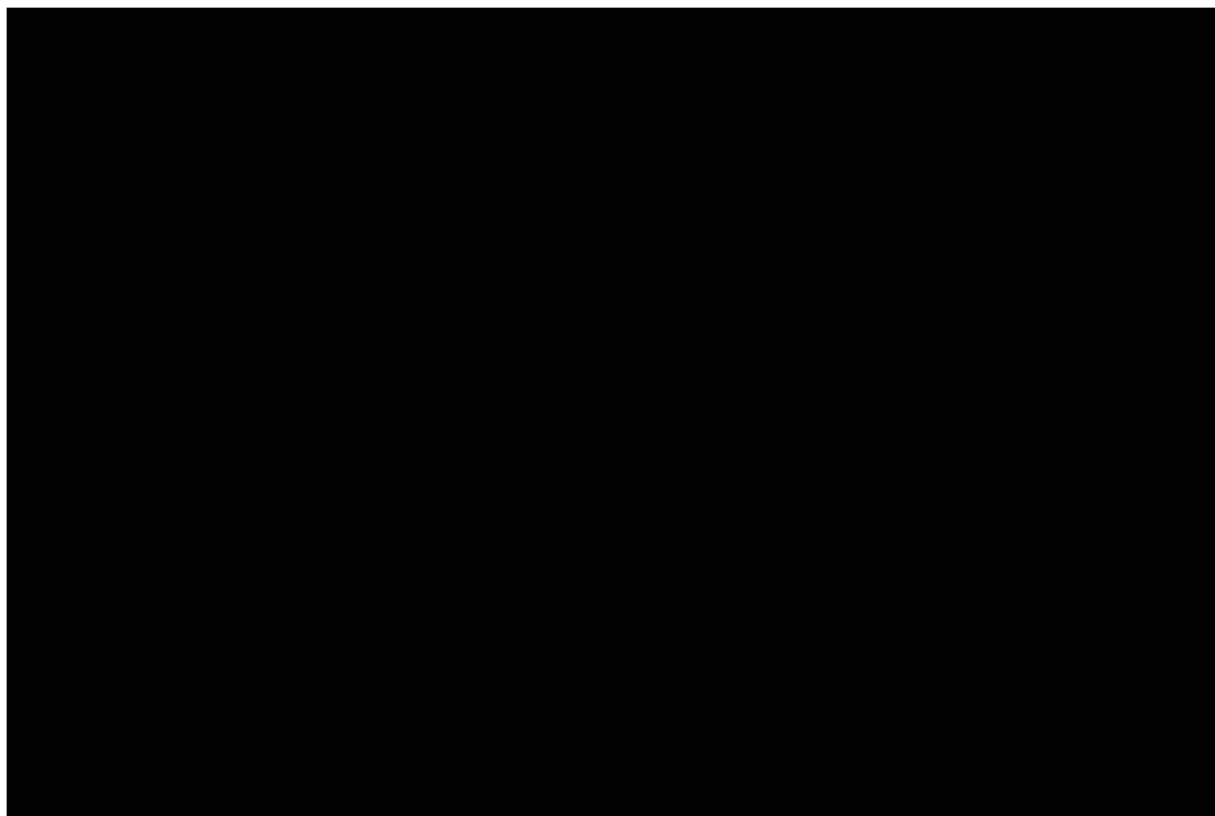
Porównanie	RR [95% CI]			
	AE ogółem	SAE	Wycofanie ogółem	Wycofanie AE
ADA vs PLC	1,07 [0,99; 1,16]	1,21 [0,59; 2,49]	0,61 [0,27; 1,36] / 0,38 [0,25; 0,57]^a	1,38 [0,63; 3,01]
ETA50 vs PLC	x	0,54 [0,15; 1,87]	0,29 [0,16; 0,52]	0,58 [0,22; 1,54]
ETA100 vs PLC	1,10 [0,97; 1,24]	1,04 [0,39; 2,74]	0,51 [0,31; 0,83]	1,06 [0,45; 2,48]
UST45 vs PLC	1,09 [1,00; 1,19]	0,70 [0,34; 1,45]	0,33 [0,18; 0,58]	0,27 [0,12; 0,64]
UST90 vs PLC	0,99 [0,90; 1,10]	0,87 [0,39; 1,93]	0,62 [0,37; 1,03]	0,64 [0,30; 1,37]
INF vs PLC	1,22 [1,12; 1,34]	1,80 [0,87; 3,72]	0,46 [0,27; 0,80]	1,56 [0,82; 2,99]

a) Wynik meta analizy po usunięciu badania Asahina 2010, o okresie obserwacji 24 tyg.

8. PORÓWNANIE POŚREDNIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH METODĄ MTC

Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC poprzedzono analizą dostępności danych, które umożliwią stworzenie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami. Ogólną postać graficznej reprezentacji sieci połączeń przedstawiono poniżej (Rysunek 2), natomiast w aneksie zamieszczono reprezentację graficzną sieci połączeń dla każdego z ocenianych punktów końcowych (Rozdz. 20.4). Wynika z niej, że za pomocą metody MTC adalimumab może zostać porównany ze wszystkimi aktywnymi komparatorami w odniesieniu do większości rozważanych w analizie punktów końcowych.

Rysunek 2.
Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC



Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego adalimumabu względem komparatorów na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań. W pierwszej kolejności sprawdzano czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych. Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazuje na stosunkowo dużą

jednorodność w zakresie populacji, interwencji, okresu obserwacji oraz metodyki większości badań (Rozdz. 6.8).

8.1. Analiza skuteczności leków biologicznych

8.1.1. PASI75

W porównaniu pośrednim wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność ADA w odniesieniu do szansy uzyskania PASI75 w porównaniu z ETA w dawce 50 mg/tydzień (OR = 2,73 [1,64; 4,56]), jak również w porównaniu z brakiem leczenia (PLC) (OR = 35,3 [23,98; 51,97]). Z kolei, szansa uzyskania odpowiedzi PASI75 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,24 [0,11; 0,5]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a ETA w dawce 100 mg/tydzień, a także pomiędzy ADA oraz UST niezależnie od dawki komparatora (Tabela 103).

Na podstawie analizy MTC stwierdzono również, iż prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 75% w skali PASI jest największe dla INF (99,97%), natomiast dla ADA wynosi (52,73) (Tabela 104).

Tabela 103.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,24 [0,11; 0,5]	Niski
ADA vs UST 45	0,82 [0,51; 1,31]	
ADA vs UST 90	0,62 [0,39; 1,01]	
ADA vs ETA 50	2,73 [1,64; 4,56]	
ADA vs ETA 100	1,44 [0,89; 2,3]	
ADA vs PLC	35,3 [23,98; 51,97]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	338,252 / 339,368	
Wybrany model:	stały	

Tabela 104.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9997
UST 90	0,8284
UST 45	0,6337
ADA	0,5273
ETA 100	0,3442
ETA 50	0,1667

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
PLC	0

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkową analizę wykluczając badanie Asahina 2010 ze względu na różnicę okresu w jakim raportowano dane, nie zaobserwowano wpływu wyników badania Asahina 2010 na wnioskowanie. Ze względu na wysokie ryzyko wyjściowe w badaniach Chaudhari 2010, Zhu 2013 oraz Saurat 2006 przeprowadzono także dodatkową analizę, jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Przeprowadzono także dodatkową analizę po wykluczeniu badań ze skrajnie wysoką lub niską wartością PASI na początku badania, jednak po wykluczeniu z analizy badań Torii 2010, Igharashi 2012, Gordon 2006 oraz Asahina 2012 kierunek wnioskowania nie zmienił się. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (Rozdz.20.5)

8.1.2. PASI50

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia odpowiedzi PASI50 (OR = 24,51 [12,26; 48,97]) w porównaniu z PLC. Z kolei, szansa otrzymania odpowiedzi PASI50 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,22 [0,09; 0,55]) oraz z grupą UST w dawce 90 mg (OR = 0,39 [0,18; 0,83]). Nie stwierdzono natomiast różnicy w porównaniach pomiędzy ADA a UST w dawce 45 mg, czy ETA (bez względu na dawkę komparatora) (Tabela 105).

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 50% w skali PASI było największe dla INF (98,76%), natomiast dla ADA wynosiło 41,16% (Tabela 106).

Tabela 105.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI50

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,22 [0,09; 0,55]	Niski
ADA vs UST 45	0,55 [0,26; 1,16]	
ADA vs UST 90	0,39 [0,18; 0,83]	
ADA vs ETA 50	1,99 [0,94; 4,22]	
ADA vs ETA 100	0,98 [0,47; 2,06]	
ADA vs PLC	24,51 [12,26; 48,97]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego	257,604 / 258,211	
Wybrany model:	stały	

Tabela 106.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI50

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9876
UST 90	0,829
UST 45	0,6549
ETA 100	0,4377
ADA	0,4116
ETA 50	0,1793
PLC	0

8.1.3. PASI90

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, że ADA w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi PASI90 w porównaniu z ETA w dawce 50 mg (OR = 2,52 [1,14; 5,57]) oraz w porównaniu z PLC (OR = 26,5 [14,67; 47,87]). Szansa uzyskania odpowiedzi PASI90 jest natomiast znamienne statystycznie niższa dla ADA w porównaniu z UST w dawce 90 mg (OR = 0,4 [0,19; 0,83]) oraz w porównaniu z INF (OR = 0,16 [0,04; 0,62]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z UST w dawce 45 mg oraz ETA w dawce 100 mg (Tabela 107).

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 90% w skali PASI było największe dla INF (98,5%), natomiast dla ADA wynosiło 43,06% (Tabela 108).

Tabela 107.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI90

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,16 [0,04; 0,62]	Niski
ADA vs UST 45	0,49 [0,24; 1,02]	
ADA vs UST 90	0,40 [0,19; 0,83]	
ADA vs ETA 50	2,52 [1,14; 5,57]	
ADA vs ETA 100	1,05 [0,5; 2,2]	
ADA vs PLC	26,50 [14,67; 47,87]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego	290,142 / 290,141	
Wybrany model:	stały	

Tabela 108.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI90

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,985
UST 90	0,8403
UST 45	0,6678
ADA	0,4302
ETA 100	0,4084
ETA 50	0,1683
PLC	0

8.1.4. PASI100

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC dla odpowiedzi na poziomie PASI100 nie było możliwe przy założeniu rozkładów nie informacyjnych dla zmiennych losowych.

8.1.5. PGA 0 lub 1

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, że ADA w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z ETA w dawce 50 mg (OR = 2,97 [1,71; 5,14] oraz w porównaniu z PLC (OR = 30,57 [19,92; 46,9]). Szansa uzyskania odpowiedzi „czysta” lub „prawie czysta” w ocenie lekarza jest natomiast znamienne niższa dla ADA w porównaniu z INF (OR = 0,24 [0,12; 0,49]) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z ETA w dawce 100 mg oraz UST (niezależnie od dawkowania komparatora) (Tabela 109).

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” było największe dla INF (99,97%), natomiast dla ADA wynosiło 54,8% (Tabela 110).

Tabela 109.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,24 [0,12; 0,49]	
ADA vs UST 45	0,87 [0,53; 1,45]	
ADA vs UST 90	0,68 [0,41; 1,13]	
ADA vs ETA 50	2,97 [1,71; 5,14]	Niski
ADA vs ETA 100	1,56 [0,93; 2,62]	
ADA vs PLC	30,57 [19,92; 46,9]	

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:	313,426 / 311,724	
Wybrany model:	stały	

Tabela 110.

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9997
UST 90	0,8159
UST 45	0,6191
ADA	0,548
ETA 100	0,3499
ETA 50	0,1674
PLC	0

8.1.6. Zmiana jakości życia w skali DLQI

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność ADA w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej w skali DLQI względem placebo (MD = -6,67 [-8,17; -5,18]). Z kolei, w grupie ADA poprawa jakości życia była istotnie statystycznie niższa niż w grupie INF (MD = 2,2 [0,2; 4,2]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami w odniesieniu do jakości życia w skali DLQI (Tabela 111).

Tabela 111.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do punktowej zmiany jakości życia w skali DLQI

Porównanie	MD [95% CI]	
	Zmiana punktowa w skali DLQI	GRADE
ADA vs INF	2,2 [0,2; 4,2]	Niski
ADA vs UST 45	1,75 [-0,14; 3,64]	
ADA vs UST 90	1,57 [-0,53; 3,67]	
ADA vs PLC	-6,67 [-8,17; -5,18]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:	94,239 / 86,146	
Wybrany model:	losowy	

8.2. Analiza bezpieczeństwa leków biologicznych

8.2.1. Działania niepożądane ogółem

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z INF istotnie statystycznie rzadziej stanowi przyczynę wystąpienia działań niepożądanych ogółem u pacjentów z łuszczycą plackowatą (OR = 0,65 [0,46; 0,92]). Nie stwierdzono natomiast różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami, w tym również z placebo (Tabela 112).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem działań niepożądanych) wynosiło 34,9% (Tabela 113).

Tabela 112.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,65 [0,46; 0,92]	Niski
ADA vs UST 45	1,04 [0,79; 1,37]	
ADA vs UST 90	1,18 [0,89; 1,57]	
ADA vs ETA 50	1,48 [0,87; 2,54]	
ADA vs ETA 100	1,01 [0,76; 1,36]	
ADA vs PLC	1,21 [0,97; 1,51]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:	305,858 / 307,452	
Wybrany model:	stały	

Tabela 113.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej redukcji
ETA 50	0,9002
PLC	0,7813
UST 90	0,7156
UST 45	0,3968
ETA 100	0,3528
ADA	0,349
INF	0,002422

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych (Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Ortonne 2013, Stohal 2012), jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (Rozdz.20.5)

8.2.2. Ciężkie działania niepożądane

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie stwierdzono różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami, w tym również z PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (Tabela 114).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem ciężkich działań niepożądanych) wynosiło 31,21% (Tabela 115).

Tabela 114.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,61 [0,2; 1,84]	Niski
ADA vs UST 45	1,60 [0,55; 4,64]	
ADA vs UST 90	1,49 [0,51; 4,35]	
ADA vs ETA 50	2,20 [0,59; 8,22]	
ADA vs ETA 100	1,54 [0,51; 4,61]	
ADA vs PLC	1,25 [0,57; 2,74]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego:	210,956 / 212,447	
Wybrany model:	Stały	

Tabela 115.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 50	0,8133
UST 45	0,655
ETA 100	0,6126
UST 90	0,5943
PLC	0,4495
ADA	0,3121
INF	0,06314

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych (Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Gottlieb 2003, Strohal 2012, Ortonne 2013), jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie (Rozdział 20.5).

8.2.3. Wycofanie z badania ogółem

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z PLC oraz pozostałymi aktywnymi komparatorami w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego przerwania leczenia (Tabela 116).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najkorzystniejszą opcję terapeutyczną w odniesieniu do szansy wycofania z badania bez względu na przyczynę wynosiło 37,55% (Tabela 117).

Tabela 116.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	1,64 [0,49; 5,45]	Niski
ADA vs UST 45	1,69 [0,49; 5,75]	
ADA vs UST 90	1,08 [0,31; 3,79]	
ADA vs ETA 50	1,90 [0,55; 6,62]	
ADA vs ETA 100	1,22 [0,38; 3,87]	
ADA vs PLC	0,57 [0,23; 1,43]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:		301,87 / 284,859
Wybrany model:		losowy

Tabela 117.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 50	0,7886
UST 45	0,718
INF	0,6928
ETA 100	0,4793
UST 90	0,4086
ADA	0,3755
PLC	0,03717

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych (Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Strohal 2012, Ortonne 2013), w której wykazano, że ADA charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem przedwczesnego przerwania terapii bez względu na przyczynę w porównaniu z PLC (OR = 0,57 [0,23; 1,43]. Analiza wrażliwości nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy ADA oraz aktywnymi komparatorami (Tabela 118).

Prawdopodobieństwo, że ADA jest najkorzystniejszą opcją terapeutyczną wyniosło 71,27 % (Tabela 119).

Tabela 118.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Stohal 2012, Ortonne 2013

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,79 [0,38; 1,65]	Niski
ADA vs UST 45	0,95 [0,48; 1,88]	
ADA vs UST 90	0,69 [0,35; 1,35]	
ADA vs ETA 50	1,33 [0,61; 2,92]	
ADA vs ETA 100	0,68 [0,36; 1,26]	
ADA vs PLC	0,35 [0,22; 0,54]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:		224,777 / 225,418
Wybrany model:		stały

Tabela 119.

Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Stohal 2012, Ortonne 2013

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,5016
UST 90	0,3698
UST 45	0,6761
ADA	0,7127
ETA 100	0,3484
ETA 50	0,8902
PLC	0,001175

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono także porównanie po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia. Analiza wykazała, że ADA jest bezpieczniejszą opcją od PLC w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego wycofania z badania. Analiza wrażliwości nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy ADA oraz aktywnymi komparatorami (Tabela 120).

Prawdopodobieństwo, że ADA jest najkorzystniejszą opcją terapeutyczną wyniosło 61,68% (Tabela 121).

Tabela 120.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Gottlieb 2004

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,73 [0,40; 1,35]	Niski
ADA vs UST 45	1,17 [0,60; 2,27]	
ADA vs UST 90	0,85 [0,44; 1,63]	
ADA vs ETA 50	1,37 [0,71; 2,64]	
ADA vs ETA 100	0,87 [0,49; 1,56]	
ADA vs PLC	0,42 [0,28; 0,64]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:	272,78 / 270,818	
Wybrany model:	losowy	

Tabela 121.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Gottlieb 2004

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 50	0,8875
UST 45	0,7655
ADA	0,6168
ETA 100	0,4669
UST 90	0,4447
INF	0,3148
PLC	0,00191

8.2.4. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia AE prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia w porównaniu z PLC, natomiast charakteryzuje się wyższą szansą zdarzenia w porównaniu z UST w dawce 45 mg (OR = 3,07 [1,32; 7,12]). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a pozostałymi, aktywnymi komparatorami (Tabela 122).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą opcję terapeutyczną mierzoną wycofaniem z badania z powodu wystąpienia AE wynosiło 18,92% (Tabela 123).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych (Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012), jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (Rozdz.20.5)

Tabela 122.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,84 [0,28; 2,51]	Niski
ADA vs UST 45	3,07 [1,32; 7,12]	
ADA vs UST 90	2,57 [0,82; 7,99]	
ADA vs ETA 50	3,02 [0,90; 10,11]	
ADA vs ETA 100	1,52 [0,52; 4,47]	
ADA vs PLC	1,46 [0,62; 3,42]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego / losowego:	215,929 / 217,579	
Wybrany model:	stały	

Tabela 123.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,09335
UST 90	0,7115
UST 45	0,9351
ADA	0,1892
ETA 100	0,3962
ETA 50	0,7885
PLC	0,386

8.3. Podsumowanie

Porównanie pośrednie metodą MTC prowadzi do wniosków spójnych z analizą na podstawie badań bezpośrednich, iż ADA jest opcją wysoce skuteczną w porównaniu z PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę wyniku PASI (PASI50/75/90) oraz u których ocena ogólna lekarza (PGA) wynosiła po zakończeniu terapii 0/1. ADA także w istotny statystycznie sposób poprawia jakość życia osób cierpiących na łuszczycę.

Porównanie pośrednie metodą MTC ocenianej interwencji (ADA) z pozostałymi aktywnymi komparatorami prowadzi do następujących wniosków:

1. ADA charakteryzuje się niższą skutecznością od INF w odniesieniu do PASI50, PASI75, PASI90, PGA 0 lub 1 oraz DLQI.

2. ADA wykazuje wyższą skuteczność niż etanercept w dawce 50 mg/tydzień w odniesieniu do PASI75, PASI90 oraz PGA 0 lub 1 natomiast nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie pozostałych parametrów.
3. ADA jest opcją o niższej skuteczności w porównaniu z ustekinumabem w dawce 90 mg w odniesieniu do PASI 50 oraz PASI90.
4. ADA względem UST 45 mg zwiększa ryzyko wycofania z badania ze względu na wystąpienie AE.
5. ADA jest bezpieczniejszą interwencją od INF w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
6. ADA względem PLC istotnie rzadziej prowadzi do wycofania z badania bez względu na przyczynę.

Tabela 124.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

Porównanie	OR [95% CI]				WMD[95%CI]
	PASI75	PASI50	PASI90	PGA 0 lub 1	DLQI
ADA vs INF	0,24 [0,11; 0,5]	0,22 [0,09; 0,55]	0,16 [0,04; 0,62]	0,24 [0,12; 0,49]	2,20 [0,20; 4,20]
ADA vs UST45	0,82 [0,51; 1,31]	0,55 [0,26; 1,16]	0,49 [0,24; 1,02]	0,87 [0,53; 1,45]	1,75 [-0,14; 3,64]
ADA vs UST90	0,62 [0,39; 1,01]	0,39 [0,18; 0,83]	0,40 [0,19; 0,83]	0,68 [0,41; 1,13]	1,57 [-0,53; 3,67]
ADA vs ETA50	2,73 [1,64; 4,56]	1,99 [0,94; 4,22]	2,52 [1,14; 5,57]	2,97 [1,71; 5,14]	bd
ADA vs ETA100	1,44 [0,89; 2,3]	0,98 [0,47; 2,06]	1,05 [0,50; 2,20]	1,56 [0,93; 2,62]	bd
ADA vs PLC	35,3 [23,98; 51,97]	24,51 [12,26; 48,97]	26,50 [14,67; 47,87]	30,57 [19,92; 46,9]	-6,67 [-8,17; -5,18]

Tabela 125.
Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

Porównanie	OR [95% CI]					
	AE ogółem	SAE	Wycofanie ogółem	Wycofanie ogółem- analiza wrażliwości		Wycofanie AE
				Okres interwencji ^a	Ryzyko wyjściowe ^b	
ADA vs INF	0,65 [0,46; 0,92]	0,61 [0,20; 1,84]	1,64 [0,49; 5,45]	0,79 [0,38; 1,65]	0,73 [0,40; 1,35]	0,84 [0,28; 2,51]
ADA vs UST45	1,04 [0,79; 1,37]	1,60 [0,55; 4,64]	1,69 [0,49; 5,75]	0,95 [0,48; 1,88]	1,17 [0,60; 2,27]	3,07 [1,32; 7,12]
ADA vs UST90	1,18 [0,89; 1,57]	1,49 [0,51; 4,35]	1,08 [0,31; 3,79]	0,69 [0,35; 1,35]	0,85 [0,44; 1,63]	2,57 [0,82; 7,99]
ADA vs ETA50	1,48 [0,87; 2,54]	2,20 [0,59; 8,22]	1,90 [0,55; 6,62]	1,33 [0,61; 2,92]	1,37 [0,71; 2,64]	3,02 [0,90; 10,11]
ADA vs ETA100	1,01 [0,76; 1,36]	1,54 [0,51; 4,61]	1,22 [0,38; 3,87]	0,68 [0,36; 1,26]	0,87 [0,49; 1,56]	1,52 [0,52; 4,47]
ADA vs PLC	1,21 [0,97; 1,51]	1,25 [0,57; 2,74]	0,57 [0,23; 1,43]	0,35 [0,22; 0,54]	0,42 [0,28; 0,64]	1,46 [0,62; 3,42]

a) Wyniki analizy wrażliwości po wykluczeniu badań o okresie interwencji skrajnie różnym (Asahina 2010, Reich 2006, Gottlieb 2004, Stohal 2013, Otronne 2013);

b) Wyniki analizy wrażliwości po wykluczeniu badania Gottlieb 2004 o wysokim ryzyku wyjściowym.

9. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOOKRESOWEJ

W ramach niniejszej analizy odnaleziono 27 publikacji (w tym 6 dotyczących wyłącznie obserwacji długookresowej) raportujących wyniki długookresowe dla ocenianych interwencji. Okres obserwacji w fazie przedłużonej badań (pacjenci leczeni bez zaślepienia) wynosił od 24 do 244 tygodni. W grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią PASI75 skuteczność ciągłego długookresowego leczenia została utrzymana na dobrym poziomie, ponadto większość pacjentów uzyskało poprawę wskaźnika PASI75. Skuteczność leczenia w grupie pacjentów przyjmujących placebo w pierwszej fazie badań, a rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej, była zgodna z wynikami uzyskanymi przez pacjentów leczonych aktywną terapią od początku badania. (Tabela 126)

Tabela 126.
Długookresowa skuteczność leków ADA, ETA, INF i UST u pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI75 w I etapie badania lub przyjmujących PLC

Badanie	I etap ^a			II etap ^b		
	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)
Adalimumab						
Gordon 2006	12	ADA	24/45 (53)	60	ADA	25/45 (56)
		PLC	2/52 (4)		PLC → ADA od 12 tyg.	23/52 (45)
Saurat 2008/M03-658 [162]	16	ADA	86/108 (80)	124	ADA	55/94 (58)
		PLC	10/53 (19)			
Menter 2008/Gordon 2012 [163]	16	ADA	578/814 (71)	52	ADA	210/250 (84)
					PLC → ADA od 16 tyg.	221/345 (64)
		PLC	26/398 (7)	160	ADA	190/250 (76)
					PLC → ADA od 16 tyg.	183/345 (53)
Asahina 2010/NCT00647400 [105, 164]	16	ADA	27/43 (63)	52	ADA/PLC → ADA od 24 tyg.	67/85 (79)
		PLC	2/46 (4)		208	ADA/PLC → ADA od 24 tyg.
Etanercept						
Gottlieb 2003	12	ETA50 mg/tydz.	17/57 (30)	24	ETA	32/57 (56)
		PLC	1/55 (2)		PLC	3/55 (5)
Kerkhof 2008	12	ETA50 mg/tydz.	36/96 (38)	24	ETA	64/90 (71)
		PLC	1/46 (2)		PLC	16/36 (44)
Leonardi 2003	12	ETA 50 mg/tydz.	55/162 (34)	24	ETA 50 mg/tydz.	71/162 (44)
		ETA 100 mg/tydz.	81/164 (49)		ETA 100 mg/tydz.	97/164 (59)
		PLC	6/166 (4)		PLC → ETA 50 mg/tydz. od 12 tyg.	55/166 (33)

Badanie	I etap ^a			II etap ^b		
	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)
Papp 2005	12	ETA 50 mg/tydz.	67/196 (34)	24	ETA 50 mg/tydz.	82/196 (42)
		ETA 100 mg/tydz.	96/194 (49)		ETA 100 mg/tydz → ETA 50 mg/tydz. od 13 tyg.	97/194 (50)
		PLC	6/193 (3)		PLC → ETA 50 mg/tydz. od 13 tyg.	50/193 (26)
Tyring 2006	12	ETA 100 mg/tydz.	147/311 (47)	96	ETA 100 mg/tydz	155/304 (51)
		PLC	15/306 (5)		PLC → ETA 100 mg/tydz. od 13 tyg.	149/287 (52)
Bagel 2011	12	ETA 100 mg/tydz.	37/62 (59)	24	ETA 50 mg/tydz	43/62 (69)
		PLC	3/62 (5)		PLC → ETA 100 mg/tydz. od 13 tyg.	37/62 (59)
Infliximab						
Chaudhari 2001	10	INF	9/11 (82)	26	INF/PLC → INF w 13 tyg.	5/15 (33)
		PLC	2/11 (18)			
Gottlieb 2004	10	INF	87/99 (88)	26	INF	29/99 (29)
		PLC	3/51 (6)		PLC	4/51 (8)
Menter 2007	10	INF	239/314 (76)	50	INF	73/134 (55)
		PLC	4/208 (2)			
Reich 2005	10	INF	242/301 (80)	50	INF	170/281 (61)
		PLC	2/77 (3)		PLC → INF w 24 tyg.	52/68 (77)
Torii 2010	10	INF	24/35 (69)	66	INF	23/30 (77)
		PLC	0/19 (0)		PLC → INF od 16 tyg.	9/12 (75)
Yang 2012	10	INF	68/84 (81)	26	INF	78/84 (93)
		PLC	1/45 (2)		PLC → INF od 10 tyg.	36/45 (80)

Badanie	I etap ^a			II etap ^b		
	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)	Okres obserwacji [tyg.]	Ramiona	PASI75 n/N (% pts.)
Ustekinumab						
Igarashi 2012	12	UST 45 mg	38/64 (59)	64	UST 45 mg	39/60 (65)
		UST 90 mg	42/62 (68)		UST 90 mg	44/56 (79)
		PLC	2/31 (7)		PLC → UST 45 mg od 12 tyg.	10/15 (67)
					PLC → UST 90 mg od 12 tyg.	7/13 (57)
Leonardi 2008 (PHOENIX-1)/ Kimball 2013 [165]	12	UST 45 mg	171/255 (67)	76	UST 45 mg/PLC → UST 45 mg od 12 tyg.	177/289 (61)
		UST 90 mg	170/256 (66)	244	UST 90 mg/PLC → UST 90 mg od 12 tyg.	184/254 (72)
		PLC	8/255 (3)		UST 45 mg/PLC → UST 45 mg od 12 tyg.	203/320 (63)
					UST 90 mg/PLC → UST 90 mg od 12 tyg.	213/296 (72)
Papp 2008 (PHOENIX-2)/ Langley 2014 [166]	12	UST 45 mg	273/409 (67)	52	UST 45 mg/PLC → UST 45 mg od 12 tyg.	430/606 (71)
		UST 90 mg	311/411 (76)	244	UST 90 mg/PLC → UST 90 mg od 12 tyg.	479/606 (79)
		PLC	15/410 (4)		UST 45 mg/PLC → UST 45 mg od 12 tyg.	467/606 (77)
					UST 90 mg/PLC → UST 90 mg od 12 tyg.	479/606 (79)
LOTUS	12	UST	132/160 (83)	28	UST	140/153 (92)
		PLC	18/162 (11)		PLC → UST od 12 tyg.	135/148 (91)
Tsai 2011	12	UST	41/61 (67)	28	UST	42/58 (72)
		PLC	3/60 (5)		PLC → UST od 12 tyg.	40/54 (74)

a - etap, w którym część pacjentów otrzymywała aktywne leczenie, a druga grupa placebo, w zależności od wyniku randomizacji; b -etap, w którym pacjenci kontynuowali etap I bądź wszyscy pacjenci otrzymywali aktywne leczenie, zaprezentowano wyniki z dwóch wybranych okresów obserwacji (w tym z ostatniego tygodnia okresu obserwacji)

10. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA ADALIMUMABU W DŁUŻSZYM OKRESIE OBSERWACJI

We wszystkich czterech badaniach randomizowanych porównujących ADA z PLC stwierdzono, iż w okresie do 16 tygodni ADA jest lekiem dobrze tolerowanym oraz nie prowadzi do istotnego zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych (Rozdz.7.2). Zestawienie działań niepożądanych, które raportowano w badaniach RCT w podziale ze względu na częstość występowania przedstawiono poniżej (Tabela 127).

Tabela 127.
Działania niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania adalimumab vs placebo

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	ADA n (%)	PLC n (%)
Występujące u >10% pacjentów				
Ból w miejscu iniekcji	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)	12 tygodni	3 (7)	3 (6)
Zapalenie nosogardzieli	Saurat 2008	16 tygodni	30 (28)	11 (21)
	Menter 2008	16 tygodni	43 (5)	26 (7)
Ból głowy	Saurat 2008	16 tygodni	14 (13)	5 (9)
	Menter 2008	16 tygodni	40 (5)	15 (4)
Świąd	Saurat 2008	16 tygodni	4 (4)	6 (11)
Występujące u 5-10% pacjentów				
Niestrawność	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)	12 tygodni	0	0
Nudności	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)	12 tygodni	3 (7)	3 (6)
	Saurat 2008	16 tygodni	4 (4)	4 (8)
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)	12 tygodni	4 (9)	2 (4)
Infekcje górnych dróg oddechowych	Menter 2008	16 tygodni	59 (7)	14 (4)
Nieżyt nosa	Saurat 2008	16 tygodni	3 (3)	4 (8)
Wodnisty wyciek z nosa	Saurat 2008	16 tygodni	3 (3)	3 (6)
Bóle stawów	Saurat 2008	16 tygodni	6 (6)	1 (2)
Występujące u 1-5% pacjentów				
Gruźlica	Saurat2008	16 tygodni	0	0
	Gordon 2006	12 tygodni	1 (2)	0
Infekcje wirusowe	Saurat 2008	16 tygodni	0	1 (2)
Występujące u <1% pacjentów				
Nowotwory (inne niż nieczerniakowy rak skóry)	Menter 2008	16 tygodni	2 (<1)	1 (<1)

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	ADA n (%)	PLC n (%)
Nieczerniakowy rak skóry			4 (1)	1 (<1)

W jednej z włączonych prac (Gordon 2006) raportowano dodatkowo wyniki dla 60 tygodniowego okresu leczenia ADA. Ponadto odnaleziono dwie prace (Gordon 2012 i NCT00647400), w których przedstawiono wyniki długoterminowego bezpieczeństwa ADA. W badaniu Gordon 2012 uwzględniono wyniki pacjentów uczestniczących w badaniu Menter 2008 oraz jego kontynuacji, podczas której wszyscy chorzy otrzymali ADA. [163] W badaniu NCT00647400 uwzględniono wyniki pacjentów uczestniczących w badaniu Asahina 2010 oraz jego kontynuacji. [104, 105]

W pracy Gordon 2006 w ciągu 60 tygodni leczenia ADA nie odnotowano żadnych innych działań niepożądanych oprócz, tych które już wcześniej były raportowane w innych badaniach klinicznych dla tego leku. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej oraz oceniono je jako niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem. W ciągu 60 tygodni badania u 14 pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane, z tego u 9 pacjentów w okresie od 12 do 60 tygodnia. Nie odnotowano przypadków nieczerniakowego raka skóry ani chłoniaka. Badanie miało jednak niewystarczającą moc, aby wiarygodnie określić częstość występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa w dłuższym okresie (≥ 1 rok) obserwacji są ograniczone, gdyż do analizy włączono niewielką liczebnie grupę pacjentów.

W badaniu Gordon 2012 okres obserwacji przekraczał natomiast 3 lata, przy czym wyniki raportowano również po 1. i 2. roku od rozpoczęcia leczenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowano w postaci liczby zdarzeń na 100 pacjentów/rok.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była najwyższa w pierwszym roku (314,4 zdarzeń/100 pacjentów/rok), po czym ulegała stopniowej redukcji w roku drugim (193,7) i trzecim (161,9). Zaobserwowano natomiast wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych wraz z czasem trwania terapii. W dłuższym okresie obserwacji częstotliwość poważnych infekcji była porównywalna z wartościami obserwowanych w fazie randomizowanej, natomiast odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE uległ zmniejszeniu w trzyletnim okresie obserwacji. Ogółem w trakcie trwania badania stwierdzono 2 przypadki gruźlicy oraz 5 przypadków infekcji oportunistycznych. Cztery spośród sześciu opisanych przypadków zastoinowej niewydolności serca zdiagnozowano w trzecim roku badania. Zapadalność na nowotwory utrzymywała się na stałym poziomie w całym okresie badania. Stwierdzono ogółem 32 nowotwory, z czego 17 stanowiły nieczerniakowe raki skóry. W całym okresie obserwacji nie raportowano żadnego przypadku chłoniaka, zespołu toczeniopodobnego ani choroby demielinizacyjnej (Tabela 128).

Tabela 128.
Działania niepożądane raportowane w przedłużeniu badania Menter 2008

Zdarzenie	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentów/rok)			
	W 1 roku N = 1159	W 2 roku N = 621	≥3 roku N = 443	Ogółem N = 1159
Działania niepożądane ogółem	3174 (314)	978 (194)	857 (162)	5009 (245)
Ciężkie działania niepożądane	60 (6)	40 (8)	49 (9)	149 (7)
Ciężkie infekcje	18 (2)	3 (1)	9 (2)	30 (2)
Wycofanie z badania z powodu AE	61 (6)	14 (3)	21 (4)	96 (5)
Gruźlica	1 (<0,1)	0	1 (<1)	2 (<0,1)
Infekcje oportunistyczne^a	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Reakcje alergiczne	8 (1)	2 (<1)	2 (<1)	12 (1)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (<0,1)	1 (<1)	4 (1)	6 (<1)
Nowotwory^b	5 (1)	5 (1)	5 (1)	15 (1)
Nieczerniakowy rak skóry	9 (1)	3 (1)	5 (1)	17 (1)
Chłoniak	0	0	0	0
Zespół toczeniopodobny	0	0	0	0
Choroba demielinizacyjna	0	0	0	0

a – z wyjątkiem gruźlicy, b – z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka

W badaniu NCT00647400 okres obserwacji wynosił 4 lata w trakcie których wszyscy chorzy otrzymali ADA w dwóch dawkach 40 mg i 80 mg, przy czym dawka 80 mg preparatu Humira nie jest dawką zalecaną w leczeniu łuszczycy plackowatej i z tego względu nie będzie analizowana. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowano w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie.

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 99% pacjentów, natomiast ciężkie działania niepożądane raportowano u ponad 21% chorych. Ogółem w trakcie trwania badania stwierdzono pojedyncze przypadki gruźlicy, choroby nowotworowej (rak szyjki macicy w zerowym stadium) i zaburzeń pracy serca (dusznicza bolesna). Wśród ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano również po jednym przypadku zapalenia płuc, nosogardzieli, pęcherzyka żółciowego, odoskrzelowego zapalenia płuc oraz jeden epizod udaru mózgu. Nie odnotowano żadnych zakażeń wirusowych ani zgonów pacjentów. Zestawienie działań niepożądanych, które raportowano u >15% pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 129).

Tabela 129.
Działania niepożądane raportowane w badaniu NCT00647400 zaobserwowane u >15% pacjentów.

Zdarzenie	ADA n/N (% pts)
Biegunka	20/89 (22)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	16/89 (18)
Próchnica zębów	18/89 (20)

Zdarzenie	ADA n/N (% pts)
Zapalenie mieszków włosowych	21/89 (23)
Zapalenie nosogardzieli	67/89 (76)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/89 (16)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	21/89 (24)
Podwyższony poziom przeciwciał antyjądrowych	21/89 (24)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	15/89 (17)
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi	21/89 (24)
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	22/89 (25)
Bóle stawów	17/89 (19)
Ból pleców	19/89 (21)
Ból głowy	19/89 (21)
Ból gardła i krtani	18/89 (20)
Wodnisty wyciek z nosa	16/89 (18)

11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTM [167] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA [168] poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

11.1.1. Adalimumab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego ostrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania ADA. [169]

Informacje dotyczące bezpieczeństwa ADA zamieszczono w ramach ChPL dla preparatu Humira. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Humira związane są z możliwością wystąpienia: poważnych zakażeń układu oddechowego, posocznicy, gruźlicy, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, ciężkich reakcji alergicznych u pacjentów wrażliwych na lateks, zaburzeń hematologicznych, pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, podwyższonego stężenia lipidów we krwi, bólów głowy, brzucha, występowaniem nudności i wymiotów, wysypki, bólów mięśniowo-szkieletowych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie) i podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych. EMA zwraca uwagę na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów u osób leczonych antagonistami TNF, w tym nieziarnicznych chłoniaków T-komórkowych u osób leczonych preparatem Humira. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania antagonistów TNF, w tym produktu Humira, u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi. Nie wolno rozpoczynać stosowania ADA u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami, a także kiedy występuje nadwrażliwość na lek lub którykolwiek jego składnik. Humira jest również przeciwwskazana u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca. Wszyscy pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy. Pacjentów cierpiących na WZW-B należy dokładnie monitorować w kierunku objawów zakażenia. Preparatu Humira nie powinno się stosować podczas przyjmowania leku anakinra oraz abataceptu. [91]

W grudniu 2014 roku dodano do ChPL informację o ryzyku wystąpienia zapalenia naczyń, jako rzadko występującego działania niepożądanego. [170]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch znaleziono informację o uaktualnieniu ulotki leku w latach 2004, 2008, 2009, 2012, 2013 i 2014. W lutym 2004 roku ulotka została uzupełniona o informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zaburzeń krwiotworzenia, w tym pancytopenii i anemii aplastycznej oraz poważnych infekcji podczas jednoczesnego stosowania ADA oraz anakinry. [171, 172] W kolejnych uaktualnieniach ulotki (listopad 2009 oraz maj 2012) dodano informacje o możliwym zastosowaniu leku w leczeniu choroby Crohna oraz łuszczycy plackowatej oraz o zwiększonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych, szczególnie u ludzi młodych oraz poważnych infekcji związanych ze stosowaniem ADA. W ulotce zamieszczono także informację o ryzyku pogorszenia się objawów łuszczycy, możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby, sarkoidozy, choroby demielizacyjnej, udaru mózgu, zatorowości płucnej, łysienia oraz zakrzepicy żył głębokich. [173] W maju 2013 roku do ulotki dodano ostrzeżenie dotyczące stosowania ADA u kobiet w ciąży. [173] Badania sugerują, że ADA przenika przez łożysko, dlatego może wpływać na odpowiedź immunologiczną rozwijającego się płodu. Nieznane jest jednak kliniczne znaczenie podwyższonego poziomu ADA jak również bezpieczeństwo podawania żywych lub atenuowanych szczepionek narażonym niemowlętom. [173] Kolejne ostrzeżenie dotyczy kobiet karmiących piersią. Dane literaturowe sugerują, iż ADA przenika w niewielkiej ilości do mleka chorej matki, i choć prawdopodobieństwo wchłonięcia leku przez dziecko jest znikome, brak jest danych na ten temat w przypadku noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie. [173] Ponadto nie zaleca się jednoczesnego stosowania ADA wraz z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (tj. anakinra, abatacept) lub innymi lekami blokującymi aktywność TNF, ze względu na ewentualne zwiększone ryzyko infekcji, bądź innych interakcji farmakologicznych. [173] Kolejne ostrzeżenie dotyczy działań niepożądanych: do ulotki dodano informacje o możliwości wystąpienia gorączki oraz o zagrożeniu rozwinięcia się endokrynnego raka skóry. [173] W ulotce zamieszczono również informacje o ryzyku rozwinięcia się gruźlicy u pacjentów leczonych ADA. Poza tym istnieje potencjalne ryzyko nowotworzenia po podaniu kombinacji leków ADA z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. [173] Zaobserwowano również reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy po podaniu ADA. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać terapię preparatem ADA i wdrożyć odpowiednie leczenie. [173] Ponadto w trakcie terapii ADA przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie szczepionek żywych. [173] W maju 2014 roku uaktualniono ponownie ulotkę, dodając do niej informację o ryzyku wystąpienia niewydolności lub zapalenia wątroby na skutek podania ADA. [173]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą. [174]

11.1.2. Etanercept

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa ETA. [169]

Informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii zamieszczono w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Enbrel związane są z możliwością wystąpienia: poważnych infekcji w tym: gruźlicy, posocznicy, zakażeń grzybiczych, zapalenia pęcherza i zakażeń skórnych, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Częste są także reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks, a także wystąpienie krwawienia, zasinienia, rumienia, świądu, bólu i obrzęku w miejscu podania leku. Leczenie ETA wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, w tym nieziarniczych chłoniaków T-komórkowych oraz zaburzeń demielinizacyjnych. ETA nie należy stosować u pacjentów z zakażeniami (szczególnie u chorych z czynną gruźlicą lub u pacjentów szczególnie na nią narażonych) oraz u chorych z podwyższonym ryzykiem posocznicy lub nadwrażliwości na którykolwiek składnik leku. Wszyscy pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy. Pacjentów cierpiących na WZW-B należy dokładnie monitorować w kierunku objawów zakażenia. Preparatu Enbrel nie powinno się stosować podczas przyjmowania anakinry oraz abataceptu. [92] W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono aktualizacje ChPL Enbrel. W sierpniu 2012 roku dodano do ChPL informację o zwiększonym ryzyku rozwinięcia się zakażeń oportunistycznych (Listeria, Legionella, infekcje pasożytnicze) na skutek terapii produktem Enbrel. [175] W październiku 2012 roku zaktualizowano ChPL dodając informację o ryzyku wystąpienia zapalenia twardówki. [175] W listopadzie 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wyraził pozytywną opinię o aktualizacji ChPL w zakresie bezpieczeństwa i dodaniu informacji o ryzyku reaktywacji wirusa HBV u pacjentów leczonych produktem Enbrel. [175, 176] W tym samym czasie dodano do ChPL i ulotki informację dotyczącą kobiet karmiących piersią. [175] Zaobserwowano, iż ETA przenika w niewielkiej ilości do mleka matki i z tego względu kobiety karmiące nie powinny stosować ETA. Ponadto w listopadzie 2013 roku dodano ostrzeżenie, iż ETA przenika przez łożysko kobiet w ciąży. [175]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch znaleziono trzy listy firmy Immunex, dwa z 2000 roku oraz jeden z 2008. Dokument opublikowany w październiku 2000 roku raportował działania niepożądane związane ze stosowaniem ETA opracowanym po wprowadzeniu go do obrotu i zwracał uwagę lekarzy na możliwe występowanie u pacjentów chorób demielinizacyjnych oraz zaburzeń krwiotworzenia: pancytopenii i anemii aplastycznej. [177] Drugi list opublikowany w maju 2000 roku zalecał lekarzom, aby zwracali szczególną uwagę na sposób podawania sobie leku przez pacjentów i informowali ich o konieczności prawidłowego dokonywania iniekcji. [178] W roku 2008 firma Immunex wydała alert bezpieczeństwa dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji: posocznicy i gruźlicy u pacjentów stosujących ETA. W bazie MedWatch odnaleziono również doniesienia z lat 2008 i 2009 o zmianach w ulotce informacyjnej zaakceptowanych przez FDA. W 2008 roku do ulotki dodano informacje o możliwości wystąpienia infekcji [179], natomiast w 2009 roku uzupełniono ją o informacje

o zwiększonym ryzyku zmian nowotworowych po leczeniu ETA. [180] W grudniu 2012 roku ponownie zaktualizowano ulotkę dodając do niej ostrzeżenie o możliwości wystąpienia sarkoidozy na skutek terapii ETA. [181, 182]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą. [174]

11.1.3. Infliksimab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania INF. [169]

W serwisie internetowym EMA odnaleziono alert dotyczący bezpieczeństwa INF opublikowany 2 października 2008 roku. Dotyczył on zastosowania preparatu Remicade w leczeniu dzieci z chorobą Crohna i możliwości wystąpienia zakażeń oportunistycznych, gruźlicy, reakcji nadwrażliwości typu późnego i ostrej reakcji związanej z infuzją, a także rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych. Podkreślono w nim także konieczność otrzymania przez dzieci wszystkich szczepionek przed przystąpieniem do leczenia, w związku ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń, potrzebę oceny ryzyka wystąpienia gruźlicy u danego pacjenta oraz poinformowanie go o możliwych działaniach niepożądanych leku. [183] Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące INF, zamieszczone w ramach ChPL, związane są z możliwością wystąpienia: zakażeń wirusowych (takich jak grypa lub opryszczka), bakteryjnych (posocznica, ropnie) i grzybiczych (kandydoza), a także bólów głowy, zapalenia zatok, nudności oraz bólów brzucha. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u osób dorosłych. EMA zwraca także uwagę na podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów w tym także chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych, zaburzeń demielinizacyjnych i krwiotworzenia oraz możliwości reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. INF nie może być podawany pacjentom z gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca, a także osobom z nadwrażliwością na lek lub jego składniki lub białka mysie. Preparat Remicade nie powinien być stosowany podczas przyjmowania anakinry lub abataceptu. [94, 184] W listopadzie 2012 roku zaktualizowano ChPL dodając ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku rozwinięcia się czerniaka i raka z komórek Merkla na skutek terapii INF. [185] W lipcu 2013 roku dodano do ChPL informację o możliwości nasilenia się objawów zapalenia skórno-mięśniowego. [185] W lipcu 2013 roku dodano do ChPL ostrzeżenie, aby nie podawać pacjentom Remicade równocześnie z żywymi szczepionkami. [185]

W bazie FDA – MedWatch odnaleziono list firmy Cencotor z 2001, w którym zamieszczono informację o zwiększonej śmiertelności oraz częstszej hospitalizacji osób z niewydolnością serca, którzy stosowali preparat INF. [186] W bazie MedWatch odnaleziono również doniesienia o zmianach w ulotce informacyjnej. W 2001 roku do ulotki została dodana informacja o występowaniu u części pacjentów gruźlicy i innych poważnych infekcji grzybiczych oraz oportunistycznych, łącznie

z przypadkami śmiertelnymi, w trakcie stosowania preparatu INF. [187] W sierpniu 2004 roku do ulotki została dołączona informacja o podwyższonym ryzyku zmian nowotworowych u pacjentów chorych na chorobę Crohna lub łuszczycowe zapalenie stawów stosujących preparat Remicade. [188] W grudniu 2004 roku dodano także informacje, że u tych pacjentów mogą występować także poważne uszkodzenia wątroby. [189] W kwietniu 2009 roku FDA zaakceptowała kolejne zmiany w ulotce leku, do której dodano informacje o zwiększonym ryzyku histoplazmozy i innych zakażeń grzybiczych, łącznie z jednym przypadkiem śmiertelnym, oraz ryzyku chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych, które wystąpiły u kilku pacjentów z chorobą Crohna leczonych INF (z kilkoma przypadkami śmiertelnymi). [190] Kolejno w latach 2009, 2010 oraz 2011 uaktualniano ulotkę o odpowiednio: ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku nowotworów, a w szczególności białaczek [191], możliwość wystąpienia nadwrażliwości na lek podany po dłuższym okresie nieleczenia [192], oraz informację o interakcji INF z abataceptem, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji. [193] W marcu 2013 roku dodano do ulotki ostrzeżenie o ryzyku powstania raka skóry (czerniaka i raka z komórek Merkla) na skutek terapii inhibitorami TNF, w tym Remicade. [193, 194] Ponadto nie zaleca się jednoczesnego stosowania Remicade z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w terapii tych samych schorzeń jak Remicade, ze względu na zwiększone ryzyko powstania zakażenia. [193, 194] W styczniu 2015 roku zaktualizowano ulotkę dodając nowe ostrzeżenia. [193, 194] Pacjenci leczenia Remicade są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zakażeń (gruźlica, posocznica bakteryjna, inwazyjna zakażenia grzybicze i inne choroby wywołane przez patogeny oportunistyczne). [193, 194] Zaobserwowano również zwiększoną liczbę infekcji u pacjentów stosujących jednocześnie Remicade i metotreksat lub kortykosteroidy, dlatego w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy przerwać podawanie Remicade. Zaleca się również monitorowanie wszystkich pacjentów i wykonywanie testów na utajoną gruźlicę, przed oraz w trakcie terapii Remicade. [194] Ponadto na skutek terapii blokerami TNF u dzieci i młodzieży wzrasta ryzyko powstania chłoniaków oraz innych nowotworów. [194] Odnotowano przypadki śmiertelnego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, w większości dotyczyły one pacjentów stosujących inhibitory TNF przed lub jednocześnie z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Przeważnie byli to młodzi mężczyźni z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. [194]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą. [174]

11.1.4. Ustekinumab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania UST. [169]

W serwisie internetowym EMA odnaleziono alert dotyczący bezpieczeństwa stosowania UST opublikowany w marcu 2009 roku. Podmiot odpowiedzialny (Janssen-Cilag Pharmaceutical N.V., Belgia) zobowiązany w nim został do dostarczenia wszystkim przedstawicielom służby zdrowia, którzy będą przepisywać/stosować produkt Stelara materiały szkoleniowe dla lekarza i pacjentów dotyczące

bezpieczeństwa i możliwych działań niepożądanych. W pakiecie miały znaleźć się informacje o zwiększonym ryzyku zachorowania na gruźlicę oraz konieczności badań przesiewowych wykluczających ją przed przystąpieniem do leczenia, a także o możliwości wystąpienia innych zakażeń mykobakteryjnych, zmian nowotworowych oraz reakcji nadwrażliwości, włącznie z ostrzeżeniami i przeciwwskazaniami dotyczącymi uczulenia na lateks. [195] Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Stelara, zamieszczone w ramach CHPL, dotyczyły możliwości wystąpienia: nowotworów złośliwych, zakażeń górnych dróg oddechowych, reakcji nadwrażliwości w miejscu podania leku, zawrotów i bólów głowy oraz depresji. [96, 196] W 2012 roku zaktualizowano ChPL dodając informacje o możliwych działaniach niepożądanych terapii UST takich jak porażenie nerwu twarzowego i bóle stawów. [197] We wrześniu 2013 roku dodano do ChPL informację o konieczności monitorowania wszystkich pacjentów otrzymujących UST ze względu na ryzyko rozwinęcia się czerniaka oraz innych nowotworów skóry. [197] Ponadto u pacjentów stosujących UST przez dłuższy czas zaobserwowano brak skuteczności szczepień przeciw pneumokokom oraz tężcowi. [197] Do ChPL dodano również informację o ryzyku powstania łuszczycy krostkowej na skutek terapii UST. [197]

W bazie FDA – MedWatch znaleziono informację o zmianach w treści ulotki (maj 2012) dotyczącą działań niepożądanych związanych ze stosowaniem UST: zwiększonym ryzykiem wystąpienia zmian nowotworowych oraz immunogenności leku. Dodano także informację o możliwości zmniejszenia efektywności immunoterapii alergenowej podczas stosowania UST. [198] W styczniu 2013 roku zaktualizowano ulotkę dodając informację o ryzyku rozwoju płaskonabłonkowego raka skóry i konieczności monitorowania pacjentów, obciążonych ryzykiem rozwoju nowotworów skóry. [199, 200] W kwietniu 2013 roku dodano do listy działań niepożądanych łuszczycę krostkową i łuszczycę erythrodermalną. [200] W maju 2013 roku zamieszczono w ulotce informacje o zwiększonej ilości zaobserwowanych zachorowań, wśród osób biorących udział w badaniach klinicznych, na nowotwory prostaty, okrężnicy, piersi i czerniaka. [200]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono informację ze stycznia 2015 roku, o ryzyku wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry na skutek terapii UST. Zaleca się w takim przypadku przerwanie leczenia preparatem UST. [201]

Tabela 130.
Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ETA, ADA, INF oraz UST wydane przez EMA, FDA i MHRA

Ostrzeżenia	Etanercept	Adalimumab	Infliximab	Ustekinumab
Infekcje i zakażenia				
Infekcje i zakażenia	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA, MHRA)	✓(EMA)
Poważne zakażenia i infekcje o różnej etiologii	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	
Posocznica	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)	
Gruźlica	✓(EMA, FDA, MHRA)	✓(EMA, FDA, MHRA)	✓(EMA, FDA, MHRA)	

Ostrzeżenia	Etanercept	Adalimumab	Infliksimab	Ustekinumab
Nowotwory				
Zmiany nowotworowe	✓(EMA, FDA)	✓(FDA, MHRA, EMA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA)
Chłoniaki nieziarnicze T-komórkowe	✓(EMA)	✓(EMA, MHRA)	✓(EMA)	
Nadwrażliwość				
Reakcja w miejscu podania leku	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	✓(EMA)
Ciężkie reakcje alergiczne na lateks	✓(EMA)	✓(EMA)		
Zaburzenia hematologiczne				
Zaburzenia krwiotworzenia	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(FDA)
Anemia aplastyczna	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA)		
Pancytopenia	✓(EMA, FDA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	
Inne				
Zespoły demielinizacyjne	✓(EMA, FDA)	✓(FDA)	✓(EMA)	
Pogorszenie łuszczycy		✓(FDA)	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)
Uszkodzenia wątroby	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	
Zastoinowa niewydolność serca		✓(EMA)		
Wpływ na ciążę i laktację	✓(EMA)	✓(FDA)		
Zapalenie twardówki	✓(EMA)			
Sarkoidoza	✓(FDA)			
Nasilenie się objawów zapalenia skórno-mięśniowego			✓(EMA)	
Szczepienia		✓(FDA)	✓(EMA)	✓(EMA)
Porażenie nerwu twarzowego				✓(EMA)
Bóle stawów				✓(EMA)
Złuszczające zapalenie skóry				✓(MHRA)
Zalecane monitorowanie				
Gruźlica	✓(EMA, FDA, MHRA)	✓(EMA, MHRA)	✓(EMA, FDA, MHRA)	
WZW-B	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA)	
Nowotwory skóry niebędące czerniakami	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)
Czerniak				✓(EMA)

12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono 33 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy, przy czym warunkiem koniecznym do włączenia opracowania była analiza uwzględniająca terapię ADA. Przeglądy opublikowane zostały w latach 2008–2014, analizowano w nich dane zebrane z 5 (Schmitt 2009) do maksymalnie 58 badań (Semble 2014). Liczebność analizowanej populacji wahała się od około 2 tys. do 17 tys. pacjentów.

W większości przeglądów za najskuteczniejszą terapię w leczeniu łuszczycy uznano INF, natomiast za najbardziej opłacalną opcję uważa się stosowanie ADA. Szczegółowe charakterystyki odnalezionych przeglądów wraz z głównymi wnioskami autorów zebrano w tabeli (Tabela 131).

Tabela 131.
Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (w tym ADA) w terapii łuszczycy

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
2014				
Schmitt 2014 [202]	ETA, ADA, UST, INF, MTX, CIC, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Medline in Process, Embase, Cochrane Library (01.01.2009–18.10.2012) Analiza danych: ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 48 Liczba pacjentów: 16 696	INF jest najskuteczniejszym preparatem, w porównaniu z pozostałymi komparatorami. ADA i UST wykazują zbliżoną skuteczność. ETA w wysokiej dawce jest skuteczniejszy niż ETA w dawce 50 mg tygodniowo.
Gupta 2014 [203]	ADA, INF, ETA, UST, PLC, MTX, ALE,	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania 3 fazy, w schemacie grup równoległych, opublikowane w języku angielskim Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed, clinicaltrials.gov (X 2013) Analiza danych: ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 21 Liczba pacjentów: 9 450	Oceniane interwencje uszeregowano pod względem malejącej skuteczności biorąc pod uwagę odsetek pacjentów osiągających PASI75: INF>UST=ADA=ETA>ALE=MTX>PLC
Sandoval 2014 [204]	ADA, INF, UST, ETA, BRA, TOF, APR, CIC, CER, ALE, SEC, IXE, BRO	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT lub przeglądy systematyczne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed (I 2012–VII 2013) Analiza danych: jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą Liczba badań włączonych: 46 Liczba pacjentów: 5 782	Leczenie biologiczne w terapii umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, wykazuje lepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa niż klasyczne środki systemowe.
Messori 2014 [205]	UST, ETA, ADA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Przeglądy systematyczne oraz metaanalizy Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed (IV.2014) Analiza danych: ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 16 Liczba pacjentów: 8 257	Wykazano równoważność ADA i UST (w dwóch dawkach). Porównanie ETA z pozostałymi komparatorami nie wykazało równoważności.
Semle 2014 [206]	ETA, INF, ADA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, kohortowe, obserwacyjne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed (I 2000–X 2013) Analiza danych: jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 58 Liczba pacjentów: n/a	Preparaty dostępne w ramach terapii biologicznej łuszczycy ciężkiej lub umiarkowanej, zaliczane do inhibitorów TNF α wykazują dobrą skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Należy zachować jednak szczególną ostrożność stosując interwencję wśród osób starszych oraz po przebyciu nowotworu.
Signorovitch 2014 [207]	ADA, ETA, INF, UST, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): n/a Analiza danych: ilościowa z dostosowaniem	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 15 Liczba pacjentów: 7 388	Oceniane terapie biologiczne: ADA, ETA, INF, UST wykazują większą skuteczność niż PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających PASI75, INF jest opcją najskuteczniejszą, ADA i UST 45 mg wykazuje wyższą

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
				skuteczność niż ETA.
Puig 2014a [208]	INF, ADA, ETA, UST	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane CENTRAL (I 2001–V.2012) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 16 Liczba pacjentów: 8 380	Najsukuteczniejszą opcją terapeutyczną w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy w odniesieniu do osiągnięcia PASI75 i PASI50 jest UST, następnie INF, ADA i ETA.
Chi 2014 [209]	ADA, ETA, INF, UST	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Cochrane Central, Medline, Embase (XI 2012) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 13 Liczba pacjentów: 5 319	INF i UST 90mg wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających PASI75 lub PGA0/1, w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Terapia ADA wykazuje najniższy średni koszt w przeliczeniu na pacjenta.
Levin 2014 [210]	INF, ADA, ETA, UST	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, nRCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed (bd) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą, którzy utracili odpowiedź na terapię biologiczną Liczba badań włączonych: 11 Liczba pacjentów: 2775	Utrata odpowiedzi na terapię biologiczną najczęściej występuje u pacjentów stosujących INF. Najmniej przypadków utraty odpowiedzi na terapię biologiczną ma natomiast miejsce w przypadku terapii UST.
2013				
Correr 2013 [211]	ADA, ETA, INF, UST, ALE, ANA, BRA, CER, EFA, GOL, RIT, SIP, ONE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Cochrane, Embase, IPA, LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, Web of Science (do 05.2011) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 41 Liczba pacjentów: 15 586	W porównaniu z PLC wszystkie oceniane terapie biologiczne wykazują istotną statystycznie wyższość. UST i INF okazały się najsukuteczniejszymi preparatami w leczeniu łuszczycy biorąc pod uwagę takie PK jak odsetek pacjentów uzyskujący PASI75 po 10–14 tyg.
Galvan-Banqueri 2013 [212]	UST, ADA, ETA, INF	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (VIII 2012) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, lub z przeciwwskazaniami do stosowania/ nietolerancją innych terapii systemowych w tym cyklosporyny, MTX, fototerapii (UVB, PUVA). Liczba badań włączonych: 14 Liczba pacjentów: 5 029	ADA, ETA, UST i INF wykazują porównywalną skuteczność w leczeniu łuszczycy.
Kamińska 2013 [213]	Inhibitory TNF α	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, NCI, National Safety Council, National Oceanic and Atmospheric Administration, CDR, SEER	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą Liczba badań włączonych: 4 Liczba pacjentów: 2201	Ryzyko rozwoju powikłań tj. chłoniak, choroba demielinizacyjna czy gruźlica jest mniejsze u pacjentów leczonych TNF α w porównaniu z ryzykiem w ogólnej populacji pacjentów. Ryzyko gruźlicy jest zmniejszone dzięki badaniom przesiewowym pacjentów.

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
		(do 11.2010) Analiza danych: Ilościowa		
Langley 2013 [214]	ADA, ETA, INF, UST, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Długoterminowe badania kliniczne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (do 09.2012) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą Liczba badań włączonych: 13 Liczba pacjentów: 7373	Terapia biologiczna (ADA, ETA, INF, UST, ALE) wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu łuszczycy. Skuteczność długoterminowa jest trudna do oszacowania ze względu na wysoką utratę pacjentów z badań oceniających interwencję.
2012				
Lucka 2012 [215]	ADA, ETA, INF, UST, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania prospektywne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane (od V 2005 do VI 2011) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 27 Liczba pacjentów: 6 575	ADA, ETA, UST, INF są lekami skuteczniejszymi w porównaniu z PLC. INF jest lekiem skuteczniejszym od pozostałych komparatorów. Po 24 tyg. obserwuje się spadek skuteczności leczenia ADA, ETA, INF.
Lamel 2012 [216]	ETA, INF, ADA, UST, PLC, ALE, EFA, GOL	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed, Embase, Cochrane, Web of Science, clinicaltrials.gov (2000– 30.08.2011) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów Liczba badań włączonych: 31 Liczba pacjentów: 8 285	Biologiczna terapia łuszczycy jest skuteczniejsza w porównaniu z PLC. Średni łączny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie PLC wynosi 4,1 %, w grupie aktywnej terapii natomiast 48,4 %.
Kim 2012 [217]	ADA, INF, UST, ETA, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed (1.01.2003–1.06.2011) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 21 Liczba pacjentów: 7 953	Preparaty dostępne w ramach terapii biologicznej łuszczycy wykazują zbliżoną skuteczność. Ograniczeniem przeprowadzonej analizy były różnice między włączonymi badaniami pomimo zbliżonych kryteriów włączenia i wykluczenia,
Reich 2012 [218]	ADA, INF, UST, UST, ETA, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane Centerwatch, Rejestry badań w toku, Strony towarzystw zajmujących się daną tematyką zdrowotną (od I 1995 do X 2008) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Dorośli z łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 20 Liczba pacjentów: 10 089	ADA jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC oraz ETA lecz mniej skutecznym w porównaniu z INF oraz UST. INF jest lekiem najbardziej skutecznym.
Lin 2012 [219]	ETA, INF, UST, ADA, ALE, PLC, MTX	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane, clinicaltrials.gov (I 1992–I 2012) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 17 Liczba pacjentów: 8 725	W leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej, UST wykazuje większą skuteczność niż ADA, ETA, ALE lecz mniejsza niż INF.

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
Thaler 2012 [220]	ETA, ADA, INF, UST, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, Systematyczne opracowania wtórne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Pubmed, Embase, CINAHL, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, FDA (I 2009–XI 2011) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli oraz dzieci z łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 21 Liczba pacjentów: 8 839	Terapia biologiczna w leczeniu łuszczycy plackowatej (ADA, ALE, ETA, INF, UST) jest skuteczna w odniesieniu do uzyskania PASI75.
Brezisni 2012 [221]	ETA, ADA, INF, UST, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania otwarte przedłużonej fazy Przeszukane bazy (Limit czasowy): OVID Medline (I.1990–08.2011) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli (≥19 rż) z łuszczycą plackowatą umiarkowaną lub ciężką Liczba badań włączonych: 23 Liczba pacjentów: 12 617	Zastosowanie niestandardowego dawkowania interwencji (zwiększenie dawkowania u pacjentów nie odpowiadających na dotychczasową terapię) prowadzi do zwiększenia skuteczności terapii. Z kolei zmniejszenie dawkowania prowadziło na ogół do zmniejszenia skuteczności. Autorzy podkreślają, że decyzja o zmianie dawkowania powinna uwzględniać zarówno potencjalne korzyści jak i ryzyko w odniesieniu do indywidualnego pacjenta.
Girolomoni 2012 [222]	ADA, INF, ETA, GOL, CER	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Europejskie rejestry, m studium przypadków Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (do 11.2011) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów Liczba badań włączonych: bd Liczba pacjentów: 4706	Profil bezpieczeństwa monoklonalnych przeciwciał anti-TNFα (INF, ADA) jest gorszy niż profil bezpieczeństwa etanerceptu zwłaszcza dla ryzyka wystąpienia infekcji oraz hepatotoksyczności w leczeniu pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów. Terapia INF wiąże się z wyższym niż dla ETA czy ADA odsetkiem pacjentów przerywających terapię.
Rustin 2012 [223]	ETA, INF, ADA, UST, EFA, ALE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania przedłużone, przeglądy systematyczne Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase (bd) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 10 Liczba pacjentów: 9593	Leczenie biologiczne łuszczycy plackowatej z użyciem wszystkich ocenianych preparatów (za wyjątkiem EFA) charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz dobrym profilem bezpieczeństwa.
2011				
Ryan 2011 [224]	ADA, ETA, INF, UST, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Cochrane, Rejestry badań w toku (do V 2011) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli z przewlekłą łuszczycą plackowatą Liczba badań włączonych: 22 Liczba pacjentów: 10 183	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu ADA / ETA / UST / INF porównaniu z PLC.
Szepietowski 2011 [225]	ADA, ETA, INF, UST, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline,	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli z łuszczycą zwyczajną umiarkowaną do ciężkiej	ADA jest lekiem bardziej skutecznym niż ETA w dawce 50 mg/tydz oraz PLC lecz mniej skutecznym niż INF oraz UST (obie dawki). INF jest lekiem najbardziej skutecznym.

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
		Embase, Cochrane (do I 2011) Analiza danych: Ilościowa	Liczba badań włączonych: 17 Liczba pacjentów: 8 354	
2010				
Langley 2010 [226]	ADA, ETA, INF, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (do VIII 2008) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z przewlekłą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 12 Liczba pacjentów: 4 219	ADA wydaje się skuteczniejszy od ETA lecz mniej skuteczny od INF. Ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych w tym nieczerniakowego raka skóry a także poważnych działań niepożądanych jest niewielkie i przewyższa efekty kliniczne uzyskiwane dzięki leczeniu ADA / ETA / INF.
Dommasch 2010 [227]	ADA, ETA, INF, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane, Clinical trials (do VII 2009) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci dorośli z łuszczycą płaczkową lub łuszczycowym zapaleniem stawów Liczba badań włączonych: 14 Liczba pacjentów: 5 427	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów po podaniu antagonistów receptora TNF α w porównaniu z PLC, jednakże zaobserwowano, iż w populacji leczonej inhibitorami TNF ryzyko wystąpienia infekcji jest istotnie statystycznie wyższe..
2009				
Bansback 2009 [228]	ADA, ETA, INF, PLC, ALE, MTX, CIC, EFA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane, ISI Science and Technology Proceedings (do I 2007) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy Liczba badań włączonych: 22 Liczba pacjentów: 9 704	Inhibitory TNF są bardziej skuteczne niż inne leki systemowe. INF wydaje się być lekiem najbardziej skutecznym w porównaniu z ADA oraz ETA. ADA wydaje się być lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z ETA.
Dharamsi 2009 [229]	ADA, ETA, INF, PLC	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania kohortowe, bazy danych po dopuszczeniu leków do obrotu Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase (do IV 2007) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 14 Liczba pacjentów: n/a	NNT dla ETA, INF i ADA wyniosło odpowiednio: 2,1; 1,4 i 1,6. Wszystkie trzy ocenane inhibitory TNF α wykazują znakomitą skuteczność w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy. Ryzyko związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych jest niewielkie.
Poulin 2009 [230]	ADA, ETA, INF, UST, PLC, ALE, EFA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (do XII 2008) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą Liczba badań włączonych: 19 Liczba pacjentów: n/a	Porównując wartości NNT dla odsetka pacjentów osiągających PASI75, ADA (NNT = 1,6) wydaje się być lekiem mniej skutecznym od INF (NNT = 1,3) oraz UST 90 mg (NNT = 1,5) jednakże bardziej skutecznym od PLC oraz równie skutecznym co UST 45 mg (NNT = 1,6),
Zhang 2009 [231]	ADA, ETA, INF, PLC, EFA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane, Scopus	Populacja docelowa: Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy Liczba badań włączonych: 16 Liczba pacjentów: 8 057	ADA jest skuteczniejszy od ETA, lecz mniej skuteczny niż INF, przy czym odsetek chorych przerywających terapię z powodu AE był najwyższy w grupie INF (1.2%) podczas gdy w grupie ADA i ETA wynosił 0.5%.

Opracowanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
		(do I 2008) Analiza danych: Ilościowa		
Schmitt 2009 [232]	ADA, PLC, MTX	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline (do I 2009) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą Liczba badań włączonych: 5 Liczba pacjentów: 1 998	ADA jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z PLC. Profil bezpieczeństwa tego leku jest akceptowalny. Dodatkowo ADA charakteryzuje się nieco lepszym wskaźnikiem koszt/efekt do pozostałych dostępnych leków spośród leków biologicznych.
2008				
Nelson 2008 [233]	ADA, ETA, INF, PLC, ALE, EFA	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): PubMed (I 2003 – I 2007) Analiza danych: Jakościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z łuszczycą Liczba badań włączonych: 14 Liczba pacjentów: 5907	ADA i INF spośród dostępnych leków biologicznych wydają się być terapiami o najlepszym wskaźniku koszt/efekt.
Schmitt 2008 [234]	ADA, ETA, INF, PLC, CIC, EFA, MTX	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane, Scopus, (XII 2007) Analiza danych: Ilościowa	Populacja docelowa: Pacjenci z uciążliwą lub ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej Liczba badań włączonych: 24 Liczba pacjentów: 9 384	ADA jest istotnie skuteczniejszy niż inne leki biologiczne (z wyjątkiem INF). Wysoka dawka ETA jest bardziej skuteczna niż niska dawka.

CIC- Cyklosporyna; EFA- Efalizumab; ALE- Alefacept; GOL- Golimumab; ANA-anakinra, BRA- Briakinumab; CER- Certalizumab; RIT-Rituximab; SIP-Siplizumab, ONE- Onercept; TOF-Tofacitinib; APR-Apremilast; SEC-Secukinumab; IXE-Ixekizumab; BRO-Brodalumab

13. WNIOSKI KOŃCOWE

Wykazano, że wszystkie oceniane leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab), stosowane w zarejestrowanych dawkach, są istotnie statystycznie skuteczniejsze niż placebo w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym 16 tygodni. Wykazano, że leki te zwiększają w sposób istotny statystycznie i klinicznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90) oraz wg skali PGA (ocena „czysta” lub „prawie czysta”). Siła interwencji wszystkich czterech leków w porównaniu z placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Wszystkie leki poprawiają również w sposób istotny statystycznie jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla łuszczycy (DLQI), a różnica w porównaniu z placebo osiągnęła również poziom istotności klinicznej, który wynosi 3,2 punkty.

Większość ocenianych leków (za wyjątkiem ustekinumabu w dawce 90 mg) zmniejszała ryzyko przerwania terapii bez względu na przyczynę. Żaden z nich nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka ciężkich działań niepożądanych oraz infekcji, w tym tych klasyfikowanych jako ciężkie. Infliksimab oraz ustekinumab w dawce 45 mg zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy dla pozostałych leków (adalimumab, etanercept, ustekinumabem w dawce 90 mg) nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo w tym zakresie.

W porównaniu pośrednim MTC wykazano, iż ADA cechuje się niższą skutecznością od INF w odniesieniu do skuteczności, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa mierzonym odsetkiem pacjentów doświadczających działań niepożądanych ogółem.

ADA charakteryzuje się natomiast wyższą skutecznością od ETA w dawce 50 mg/tydzień oraz porównywalną z ETA w dawce 100 mg/tydzień w odniesieniu do PASI75, PASI90, PGA 0 lub 1. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano różnic pomiędzy ADA oraz ETA (obie dawki).

Nie stwierdzono także różnic pomiędzy ADA a UST w dawce 45 mg w odniesieniu do żadnego z analizowanych parametrów skuteczności, natomiast obserwowano przewagę UST w dawce 90 mg nad ADA pod względem PASI50 oraz PASI90, podczas gdy różnice w zakresie pozostałych parametrów nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W analizie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ADA a UST w dawce 45 mg w odniesieniu do odsetka pacjentów przedwcześnie przerywających terapię z powodu AE (na korzyść ADA). W porównaniu bezpieczeństwa między ADA u UST 90 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do żadnego z analizowanych parametrów.

Wyniki badań długookresowych, będących przedłużeniem włączonych badań RCT, wskazują jednak, iż w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią PASI75 skuteczność ciągłego długookresowego leczenia utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Wyniki 4 badań wskazują na utrzymanie się odpowiedzi PASI75 u 56–84% pacjentów leczonych ADA w rocznym horyzoncie czasowym. Podobne zależności można

zaobserwować dla długoterminowej terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Terapia ADA cechuje się również akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie komunikatów publikowanych przez EMA, FDA, MHRA wskazuje, że stosowanie inhibitorów TNF (adalimumab, etanercept oraz infksimab) może być potencjalnie związane z wystąpieniem różnych infekcji i zakażeń, w tym gruźlicy, przy czym w długookresowych badaniach dla ADA odnotowano tylko pojedyncze przypadki wystąpienia tej ostatniej. W opinii wszystkich agencji należy również zwrócić uwagę na potencjalny związek leczenia biologicznego ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, przeprowadzona analiza danych długoterminowych dla ADA wskazuje jednak, że wystąpienie zmian nowotworowych raportowane jest stosunkowo rzadko.

14. OGRANICZENIA

1. Wyniki porównawczej analizy skuteczności oparto głównie na danych z badań klinicznych o relatywnie krótkim okresie obserwacji (od 10 do 16 tygodni).
2. Długookresowa skuteczność oceniana była jedynie w badaniach stanowiących kontynuację badań RCT. Dane z tych prac nie pozwalają na porównanie poszczególnych leków z placebo, ani z innym aktywnym komparatorem.
3. Niska liczebność grup placebo w badaniach dotyczących porównania INF vs PLC, co zwiększa niepewność uzyskanych wyników dla PLC, a tym samym dla porównania INF vs PLC.
4. Kryteria włączenia do dwóch badań nie były spójne z kryteriami założonymi w niniejszej analizie – w badaniach Gordon 2006 i Chaudharii 2011 kwalifikowano pacjentów z wyjściowym BSA $\geq 5\%$, podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z wyjściowym BSA [REDACTED] oraz PASI [REDACTED], przy czym średnie wyjściowe wartości PASI oraz BSA w populacji z w/w badań nie różniły się od wartości średnich dla populacji z innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia.
5. Niska wiarygodność pięciu badań (2–3 punkty w skali Jadad) wynikająca z braku zaślepienia lub braku opisu metody randomizacji i zaślepienia prowadzi do powstania ograniczeń w zakresie metodologii badań włączonych. Przy czym 3 na 4 badania włączone dla porównania ADA vs PLC cechują się bardzo wysoką wiarygodnością (5/5 pkt w skali Jadad).
6. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ADA z aktywnymi komparatorami analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC, które mogą być obciążone błędem systematycznym.
7. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, na podstawie których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p i średniej związane jest z ryzykiem oszacowania.
8. Przy wyszukiwaniu badań klinicznych w poszczególnych bazach informacji medycznej uwzględniano wyłącznie badania skierowane na ocenę efektywności leczenia pacjentów z łuszczycą, odrzucano natomiast badania dotyczące wyłącznie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, nawet jeśli w badaniach tych analizowano wyniki dla punktów końcowych odnoszących się do oceny zmian skórnych.

15. DYSKUSJA

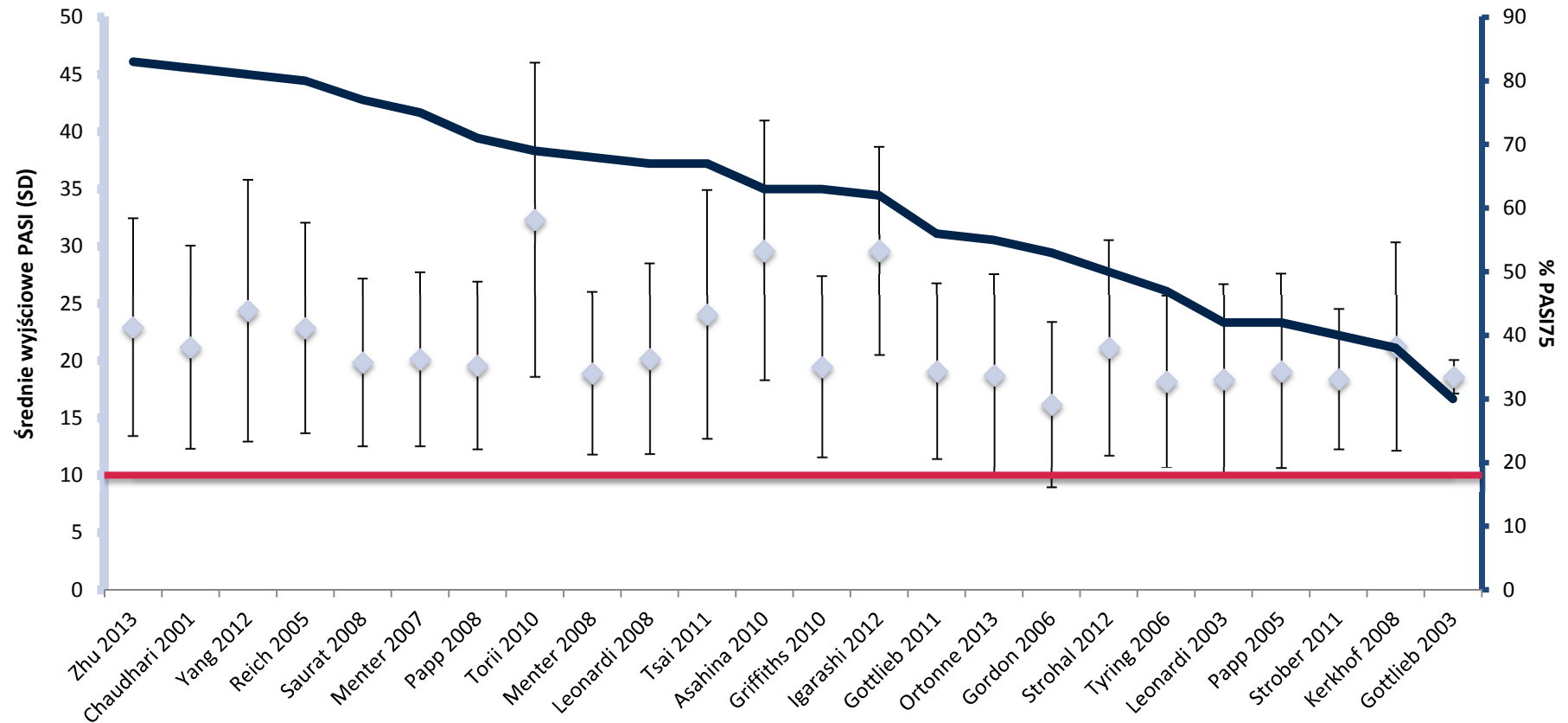
Niniejsza analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu u pacjentów z ciężką łuszczycą, u których stopień nasilenia zmian osiąga wartości PASI [REDACTED], BSA [REDACTED] oraz DLQI [REDACTED], w porównaniu z innymi dostępnymi lekami biologicznymi, tj.: etanerceptem, infliksimabem oraz ustekinumabem. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny wykonany zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, aktualnymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM oraz zgodnie z minimalnymi wymogami dla analiz oceny technologii medycznych określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne dotyczące tematyki leczenia chorób skóry. Do analizy efektywności klinicznej włączano randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

W ocenie skuteczności wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji, czyli randomizowane próby kliniczne, porównujące poszczególne leki biologiczne z placebo w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym 16 tygodni (od 10 do 16 tygodni). Dane z badań randomizowanych dotyczące skuteczności w dłuższych okresach obserwacji nie mogły zostać wykorzystane w ramach analizy porównawczej ze względu na znaczne różnice protokołów badań klinicznych w późniejszych fazach eksperymentów, w tym zmiany w przyjmowanej terapii, ponowne randomizacje po zakończeniu pierwszej fazy badania, itp. Zidentyfikowano łącznie 26 randomizowanych badań klinicznych, z których 23 porównywało oceniane interwencje z placebo, 2 oceniały dwa różne schematy dawkowania etanerceptu, natomiast jedno zostało zaprojektowane w celu porównania ustekinumabu z etanerceptem. We wszystkich pracach ocenianą populację stanowili pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którą w większości prac definiowano jako PASI > 10 (lub PASI > 12) oraz BSA > 10%. Jedynie w dwóch pracach (Chaudhari 2001 oraz Gordon 2006) kryteria włączenia były mniej restrykcyjne (BSA ≥ 5), nie miało to znacznego wpływu na różnice w obciążeniu chorobą w porównaniu do innych badań, gdyż średnie wartości raportowanych parametrów oceniających nasilenie choroby w populacjach wyjściowych obu badań były porównywalne z wartościami opisanymi w pozostałych opracowaniach (Wykres 1). [REDACTED]

Szczegółowa analiza zależności pomiędzy wyjściową wartością PASI a odpowiedzią na leczenie wskazuje na zasadność poszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego na PASI > 10. Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że korzyści z leczenia biologicznego odnoszą wszyscy pacjenci z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką niezależnie od nasilenia zmian łuszczycowych przed rozpoczęciem leczenia (ocenianych wskaźnikami PASI lub PGA). [235] W sposób pośredni potwierdzono to również w ramach niniejszej analizy zestawiając średnią wyjściową wartość PASI z każdego badania włączonego do niniejszej analizy z odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali 75%

poprawę wyjściowego wyniku (PASI75) (Wykres 1). W przypadku badań oceniających skuteczność ADA, kryterium kwalifikacji w 3 badaniach było nieco bardziej restrykcyjne (PASI > 12) niż wnioskowana populacja, jednak w obliczu powyższych danych badania te należy traktować jako reprezentatywne także dla populacji z nasileniem zmian łuszczycowych PASI >10.

Wykres 1.
Porównanie średnich wyjściowych wartości PASI w badaniach włączonych do analizy wraz z odsetkiem pacjentów osiągających PASI75



Kolorem czerwonym zaznaczono graniczną wartość PASI = 10, kolorem jasnoniebieskim średnie wyjściowe PASI w poszczególnych badaniach, zaś kolorem granatowym odsetek pacjentów osiągający PASI75 w 1-0-16 tyg. terapii

W badaniu Bagel 2011 zakres wyjściowych wartości PASI wynosił 8-46 (nie podano wartości średniej), w badaniu Gottlieb 2004 mediana wyjściowej wartości PASI wynosiła 19. Badań nie przedstawiono na wykresie.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że wszystkie 4 preparaty w sposób znamieny statystycznie zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz poprawiają jakość życia. Wnioski te są zbieżne z wynikami opublikowanych przeglądów systematycznych w tym temacie. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań RCT wskazuje, że adalimumab, etanercept, infliksimab oraz ustekinumab cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Infliksimab i ustekinumab w sposób znamieny statystycznie zwiększają ryzyko działań niepożądanych, natomiast w przypadku adalimumabu i etanerceptu obserwowany nieznaczny wzrost ryzyka zdarzeń nie osiągnął istotności statystycznej. Żaden z tych leków nie zwiększa utraty z badania z powodu działań niepożądanych ani ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich infekcji).

Pomimo wysokiej jakości badań RCT, dotyczących porównania leków biologicznych, istnieją pewne ograniczenia przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wynikają one z krótkiego okresu obserwacji oraz z małej liczebności grup placebo w niektórych badaniach (randomizacja w stosunku 2:1 i 4:1), co zwiększa niepewność uzyskanych wyników w grupie placebo, a tym samym może mieć pewien wpływ na wynik porównania.

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy najczęstszą przyczyną wycofania pacjentów z badania był brak skuteczności terapii lub wystąpienie działań niepożądanych - na tyle istotnych, że uniemożliwiały kontynuację leczenia. Wycofanie z badania bez względu na przyczynę uważane jest za dość istotny miernik efektywności klinicznej, gdyż może odzwierciedlać zarówno poziom skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W niniejszym przeglądzie wykazano, że adalimumab oraz oceniane komparatory (za wyjątkiem ustekinumabu w dawce 90 mg) w porównaniu z placebo zmniejszają ryzyko wycofania chorych z badania bez względu na przyczynę.

Chociaż nie odnaleziono badań RCT, pozwalających na bezpośrednie porównanie adalimumabu z pozostałymi lekami biologicznymi, to na podstawie dostępnych dowodów możliwe było utworzenie sieci powiązań, niezbędnej do wykonania porównania pośredniego metodą MTC, która w przeciwieństwie do standardowego porównania pośredniego wg Buchera, pozwala uwzględnić nie tylko badania, oceniające dany lek względem wspólnego komparatora, ale również prace, oceniające różne preparaty pomiędzy sobą. MTC stanowi obecnie uznaną i coraz szerzej stosowaną metodę porównywania poszczególnych interwencji między sobą w sytuacji braku porównań bezpośrednich. Z uwagi na ograniczenia porównania pośredniego uwzględniono w nim tylko wybrane punkty końcowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, mające największe znaczenie przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu danego leku w praktyce klinicznej, a także dla których dostępna była wystarczająca ilość danych (PASI75, PASI50, PASI90, PGA 0/1, DLQI, działania niepożądane, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych oraz bez względu na przyczynę). Dowody naukowe dla porównania pośredniego zostały ocenione jako niskie w skali GRADE, głównie z uwagi na niższą (od badań *head-to-head*) *a priori* wiarygodność metodyczną.

Porównanie pośrednie poprzedzono analizą homogeniczności badań, która wykazała stosunkowo dużą jednorodność dostępnych badań, zarówno w aspekcie charakterystyki populacji, jak i warunków badania. Wyjątek stanowiło 6 prac, w których dane dotyczące bezpieczeństwa raportowane były dla dłuższego okresu obserwacji, niż w pozostałych badaniach oraz 3 badania, w których w grupie placebo obserwowano bardzo duży odsetek odpowiedzi (m.in. PASI75), co może wiązać się z obserwowanym u pacjentów sezonowym samoistnym zaostrzeniem i łagodzeniem objawów łuszczycy. Wobec stwierdzonych różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami, przeprowadzono analizę wrażliwości w ramach której testowano wpływ powyższych różnic na uzyskiwane rezultaty.

W przypadku porównania adalimumabu z etanerceptem w dawce 100 mg na tydzień spójne wyniki wszystkich analizowanych punktów końcowych pozwalają wnioskować, że oba te schematy cechują się zbliżoną skutecznością i profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z infliksimabem, adalimumab wykazał nieco niższą skuteczność, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Na podstawie porównania pośredniego stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie pojedynczych punktów końcowych między adalimumabem a ustekinumabem w dawce 90 mg (PASI50 oraz PASI90), na korzyść UST, przy czym należy zaznaczyć iż w praktyce klinicznej oraz zgodnie z ChPL dla UST, dawka 90 mg zarezerwowana jest wyłącznie dla pacjentów u których masa ciała przekracza 90 kg, co nie było uwzględnione w analizowanych badaniach RCT. W związku z powyższym należy przyjąć, iż skuteczność adalimumabu oraz ustekinumabu jest porównywalna.

Powyższe wyniki należy jednak interpretować i wykorzystywać z należytą ostrożnością, gdyż porównania pośrednie leków są obciążone ograniczeniami wynikającymi z pośredniego charakteru wnioskowania, przez co cechują się niższą wiarygodnością od rezultatów otrzymanych w badaniach typu head-to-head. Wyniki porównania pośredniego mogą być obarczone również błędem systematycznym, wynikającym z niskich liczebności grup kontrolnych dla niektórych badań (ADA, INF) oraz różnej długości okresów obserwacji. Dane dotyczące skuteczności infliksimabu dostępne były po 10 tygodniach, a dla pozostałych leków po 12–16 tygodniach. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ustekinumabu i etanerceptu uzyskano po 12 tygodniach, adalimumabu - po 12–24 tygodniach, a dla infliksimabu po 10–30 tygodniach, przy czym jak zaznaczono wyżej, przeprowadzono analizę wrażliwości wyłączając z analizy badania, w których okres obserwacji trwał powyżej 16 tygodni.

Nie odnaleziono długoterminowych badań porównujących leki biologiczne z placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków w dłuższym horyzoncie czasowym oceniono w oparciu o badania stanowiące kontynuację randomizowanych prób klinicznych. Dane dotyczące długookresowej skuteczności ADA dostępne były w 4 badaniach. Ich wyniki wskazują, że większość pacjentów, którzy uzyskali PASI75 po zastosowaniu aktywnego leczenia, utrzymała odpowiedź w dłuższym okresie (bezwzględny odsetek pacjentów osiągający PASI75 w rocznym horyzoncie czasowym 56–84%). Pacjenci przypisani pierwotnie do grup placebo po włączeniu leku biologicznego uzyskiwali odpowiedź PASI75 z podobną częstością, jak chorzy, którzy od początku otrzymywali aktywne leczenie (45–79% pacjentów w niespełna rocznym horyzoncie czasowym). Obserwacje te zgodne są z danymi raportowanymi w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych, w których

analizowano dane zebrane w poradniach i oddziałach szpitalnych prowadzących leczenie biologiczne chorych z łuszczycą. Odsetek pacjentów osiągający odpowiedź PASI75 w trakcie rocznej terapii ADA w codziennej praktyce wahał się od 48% do 89% w rocznym okresie obserwacji, przy czym należy zwrócić uwagę, że wynik <50% uzyskano tylko w pojedynczym badaniu o bardzo małej próbie (Tabela 132). Wysoką zbieżność z wartościami z badań klinicznych można tłumaczyć przede wszystkim tym, iż terapia prowadzona jest wyłącznie w warunkach szpitalnych i jest ściśle kontrolowana przez lekarza, a współczynnik adherencji do leczenia wynosić może w tym przypadku nawet 100%. [236]

Tabela 132.
Leczenie łuszczycy adalimumabem w codziennej praktyce

Badanie [Ref]	Metodyka		Populacja		Okres obserwacji	% pts z PASI75 (n/N)
	Typ badania	Kraj	Stopień nasilenia łuszczycy	wyjściowe PASI, średnia (SD)		
Lopez-Ferrer 2013 [237]	Obserwacyjne retrospektywne	Hiszpania	Umiarkowana do ciężkiej	12,4 (bd)	4 mies.	64 (76/119)
					6 mies.	67 (71/106)
					12 mies.	76 (64/84)
					24 mies.	83 (55/56)
Armesto 2015 [238]	Obserwacyjne retrospektywne	Hiszpania	Umiarkowana do ciężkiej	15,9 (11,1)	4 mies.	94 (94/100)
					18 mies. ^a	86 (72/84)
Fotiadou 2011 [239]	Obserwacyjne retrospektywne	Grecja	Umiarkowana do ciężkiej	16,7 (bd)	4 mies.	68 (35/52)
					6 mies.	82 (36/44)
					12 mies.	89 (25/28)
					18 mies.	88 (16/18)
Warren 2010 [240]	Obserwacyjne retrospektywne	Wielka Brytania	Umiarkowana do ciężkiej	24 (11)	4 mies.	64 (29/45)
					6 mies.	65 (20/31)
					12 mies.	48 (13/27)

a) Mediana

W analizie długoterminowego bezpieczeństwa oprócz badań RCT, uwzględniono również inne źródła informacji medycznej, w tym opracowania zbiorcze ukierunkowane na bezpieczeństwo, długookresowe kontynuacje badań RCT oraz informacje opublikowane przez EMA, FDA i MHRA. Pozwoliło to na poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa. Na podstawie tych źródeł stwierdzono, że profil bezpieczeństwa adalimumabu, jak również pozostałych leków biologicznych jest akceptowalny, a wśród najczęściej występujących zdarzeń wymienia się reakcje w miejscu wkłucia i infekcje inne niż ciężkie. W przypadku adalimumabu wraz z czasem leczenia obserwuje się stopniowy spadek częstości występowania działań niepożądanych ogółem oraz zwiększenie częstotliwości występowania poważnych działań niepożądanych. Częstość występowania infekcji oportunistycznych, reakcji alergicznych i nowotworów utrzymuje się na stałym poziomie.

Odnaleziono 33 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką postacią łuszczycy. Wnioski

pochodzące z tych przeglądów dotyczą przede wszystkim porównań poszczególnych leków biologicznych z placebo i pokrywają się z wynikami niniejszego opracowania.

W dwóch najnowszych przeglądach systematycznych (Gupta 2014 oraz Signrovitch 2014), podobnie jak w niniejszym opracowaniu, dokonano porównania pośredniego metodą MTC dostępnych leków biologicznych w leczeniu chorych na łuszczycę. Autorzy obu prac stwierdzają, że adalimumab jest lekiem bardziej skutecznym w odniesieniu do PASI75 niż etanercept (w dowolnym schemacie dawkowania), lecz mniej skutecznym niż infliksimab, zaś w porównaniu do UST cechuje się zbliżoną skutecznością, co zgodne jest z wnioskami przedstawionymi w niniejszej pracy. W przeciwieństwie jednak do niniejszego opracowania, w pracy Gupta 2014 włączono także badania, które porównywały leki biologiczne z metotreksatem a za komparator uznano także alefacept (może to wpływać na stabilizację siatki MTC i większą precyzję wyników), zaś w badaniu Signrovitch 2014 nie uwzględniono badań prowadzonych w populacji azjatyckiej.

W dostępnych wytycznych postępowania zaleca się stosowanie leków biologicznych w terapii pacjentów z nasileniem zmian łuszczycowych wyrażonych jako PASI>10 i/lub BSA>10% i DLQI>10, nie wskazując jednak, który z dostępnych leków biologicznych powinien być w całej tej grupie stosowany. Decyzję o wyborze terapii pozostawia się więc lekarzowi, który powinien ją podjąć na podstawie oceny zmian skórnych i wywiadu dotyczącego wcześniejszego leczenia, a także obecności chorób współistniejących, z uwzględnieniem preferencji pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 133.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.3 i 20.1
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 4
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 6 i 20.1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 5.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 12
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2 i 20.2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 i 20.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 7 i 8
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 6
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 20.1
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 6.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 20.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 7 i 20.3
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 11
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d

17. BIBLIOGRAFIA

1. Feldman R.S. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis> (13.1.2015).
2. Jastrzębska-Więsek M, Wasik A, Grabień M, i in. Łuszczycza zwyczajna – etiologia i farmakoterapia. *Farm Pol.* 2013; 69(5):311–322.
3. Michalak I., Kaszuba A. Łuszczycza i choroby kręgu łuszczycy *Dermatologia Poradnik lekarza praktyka.* 2012.
4. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol.* 2014; (101):455–472.
5. Parisi R. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* <http://www.nature.com/jid/journal/v133/n2/full/jid2012339a.html>.
6. Placek W. Sytuacja ciężko chorych na łuszczycę w polskiej rzeczywistości. http://stowarzyszenie.luszczycza.org.pl/files/prezentacja_1.ppt.
7. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10 L 40.0)”. AOTMiT http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf (24.3.2015).
8. Gupta R i in. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Current Dermatology Reports.* 2014; (3):61–78.
9. Romańska-Gocka K. Farmakoterapia łuszczycy. *Farmacja Polska.* 2009; 65(9):
10. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Łuszczycza jako choroba autoimmunologiczna. *Przegląd Dermatologiczny.* 2014; (101):278–287.
11. Łuczowska M. Łuszczycza. *Przewodnik Lekarza.* 2005; (7):38–49.
12. Bartosińska J., Chodorowska G., Krasowska D., i in. Przydatność kapilaroskopii do oceny zmian naczyniowych o charakterze angiogenezy w łuszczycy. *Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2008; 25(6):276–282.
13. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol.* 2012; (99):83–96.
14. Mrowietz U i in. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research.* 2011; 303:1–10.
15. Feldman R.S., Krueger G.G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of Rheumatic Diseases.* 2005; 64(Suppl II):65–68.
16. Ramsay B, Lawrence C.M. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 1991; (124):565–570.
17. Puzenat E i in. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systemic review of the literature. *JEADV.* 2010; 24:10–16.
18. Prinsen C.A.C. i in. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *JEADV.* 2013; (27):1195–1203.
19. Basra M k. a., Fenech R, Gatt R m., i in. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology.* 2008; 159(5):997–1035.
20. Feldman R.S. Treatment of psoriasis. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis>.
21. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *The New England Journal of Medicine.* 2005; 352(18):1899–1912.
22. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol.* 2010; (97):1–13.
23. Neneman A., Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2009; 3(6):447–453.
24. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, i in. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology.* 2013; 149(10):1173–1179.
25. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *The British Journal of Dermatology.* 2008; 159 Suppl 2:2–9.

26. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, i in. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296(14):1735–1741.
27. Placek W. O godne życie z łuszczycą. Bydgoszcz <http://stowarzyszenie.luszczycyca.org.pl/files/Materialy%20Konferencyjne.pdf>.
28. Darjani A i in. Quality of Life in Psoriatic Patients: A Study Using the Short Form-36. *International Journal of Preventive Medicine*. 2014; 5(9):1146–1152.
29. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, i in. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000; 43(5 Pt 1):803–808.
30. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, i in. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36 (abstract only). *The British Journal of Dermatology*. 2006; 154(5):844–849.
31. Hrehorów E, Reich A., Szepietowski J. Quality of life of patients with psoriasis: relationship with pruritus, stress and symptoms of depression --- Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. *Clinical Dermatology*. 2007;
32. Petit V, Makara-Studzińska M, Pietrzak A, i in. [Stigmatization in psoriasis patients]. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2014; 37(221):301–304.
33. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, i in. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008; 216(4):366–372.
34. Martínez-García E, Arias-Santiago S, Valenzuela-Salas I, i in. Quality of life in persons living with psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(2):302–307.
35. Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, i in. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2008; 22(5):585–589.
36. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, i in. Association between Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Dermatology*. 2008; 216(2):152–155.
37. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, i in. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology*. 2007; 143(12):1493–1499.
38. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, i in. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(5):826–850.
39. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(5):851–864.
40. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(4):643–659.
41. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 61(3):451–485.
42. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 62(1):114–135.
43. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65(1):137–174.
44. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, i in. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009; 23 Suppl 2:1–70.
45. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, i in. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *The British Journal of Dermatology*. 2009; 161(5):987–1019.
46. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. <http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines>.
47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. Guideline No 121. SIGN <http://sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf>.
48. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, i in. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2012; 10 Suppl 2:S1–95.
49. National Clinical Guideline Centre. Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>.

50. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, i in. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013; 104(8):694–709.
51. 5 posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy. iTV Sejm http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#768CD7D2D4E6E9C3C1257D4E004D3ABD (16.1.2015).
52. NFZ. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. NFZ http://www.nfz.gov.pl/new/art/5855/2013_089_DSOZ.zip.
53. NFZ. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. NFZ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417> (19.1.2015).
54. NFZ. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. NFZ http://www.nfz.gov.pl/new/art/6469/2015_002_DGL.zip.
55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80) Załącznik B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Minister Zdrowia http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0005/24926/B.47.-nowy_od_11_2014.docx.
56. BIL - Leki w Polsce. Minister Zdrowia <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (19.1.2015).
57. Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plac kowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/luszczycy/rekomendacja_prezesa_AOTM_2_2009_luszczycy.pdf.
58. Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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. AOTM http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy_plackowata/R_77_2011_luszczycy.pdf.
59. Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)”. AOTM http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/REK/RP_10_2013_Enbrel.pdf.
60. Rekomendacja nr 18/2015z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD -10 L40.0) 10 L 40.0)”. AOTMiT http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/REK/RP_18_2015_Remsima.pdf.
61. NICE technology appraisals [TA146]. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/TA146>.
62. SMC Advice No. 468/08 - adalimumab, 40mg solution for injection (Humira). NHS Scotland http://www.scottishmedicines.org.uk/files/adalimumab_Humira_FINAL_May_2008_for_website.pdf.
63. HAS Transparency Committee Opinion: Humira. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/humira_ct_5381.pdf.
64. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation ADALIMUMAB (Humira®). CADTH http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf.
65. PBAC Outcomes - Positive Recommendations: Adalimumab. PBAC http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations.
66. NICE technology appraisals [TA134]. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134>.
67. SMC Advice No. 318/06 Infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®). NHS Scotland http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Infliximab_100mg_powder__Remicade_FINAL_March_2007_for_website.pdf.
68. HAS Transparency Committee Opinion: Remicade. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2574_remicade_ang.pdf.

69. HAS Transparency Committee Opinion: Inflectra. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf.
70. HAS Transparency Committee Opinion: Remsima. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%202_CT13741.pdf.
71. CDEC final recommendation. INFLIXIMAB (Inflectra — Hospira Healthcare Corporation) Indications: Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis. CADTH http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_Inflectra_Dec-23-14.pdf.
72. PBAC Outcomes - Positive recommendation: Infliximab. PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/infliximab>.
73. NICE technology appraisals [TA180]. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180>.
74. SMC Advice No. 572/09. Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara). NHS Scotland http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ustekinumab_Stelara_FINAL_January_2010_Amended_04.02.10_for_website.pdf.
75. HAS Transparency Committee Opinion: Stelara. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/stelara_ct_6336.pdf.
76. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. USTEKINUMAB (Stelara™ – Janssen-Ortho Inc.) Indication: Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CADTH http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf.
77. PBAC Outcomes - Positive recommendation: Ustekinumab. PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/pbac-psd-Ustekinumab-nov09>.
78. PBAC Outcomes - Rejection: adalimumab for moderate chronic plaque psoriasis. PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab>.
79. NICE technology appraisals [TA103]. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103>.
80. SMC Advice No. 570/09. Etanercept for paediatric use. NHS Scotland http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_Paediatric_Abbreviated_FINAL_August_2009.doc_for_website.pdf.
81. HAS Transparency Committee Opinion: Etanercept. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_713131/fr/enbrel-ct-5398.
82. PBAC Outcomes - Positive Recommendations: Etanercept. PBAC http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations.
83. HAS Transparency Committee Opinion: Enbrel. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf.
84. PBAC Outcomes - Positive Recommendation: Etanercept. PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/etanercept>.
85. Gotz M. Protokół z 2. posiedzenia Parlamentarnego Zespołu d s. Łuszczycy w dniu 23 listopada 2012. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/207_20121123/\\$file/207_20121123.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/207_20121123/$file/207_20121123.pdf).
86. Władysiuk M, Bebrysz M, Rutkowski J, i in. Impact of psoriasis on work status and work productivity results of polish cross-sectional study PSO2013-1286. *4th Congress of the Psoriasis International Network*; 2013; Paryż. 27:77.
87. Meyer N, Paul C, Feneron D, i in. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010; 24(9):1075–1082.
88. Girolomoni G, Peserico A, Altomare G, i in. Quality of life in patients with plaque psoriasis treated with biologic therapies. *Clinical Dermatology*. 1(4):175–182.
89. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf.
90. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
91. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adalimumab. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
92. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel (Etanercept). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.

93. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Remsima. EMA
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
94. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Remicade.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
95. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Inflectra. EMA
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
96. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ustekinumab. EMA
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
97. A Study to Assess the Effect of Ustekinumab (Stelara®) and Etanercept (Enbrel®) in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (MK-0000-206).
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01276847?term=%28psoriasis+AND+%28etanercept+OR+adalimumab+OR+infliximab+OR+ustekinumab%29%29&rslt=With&lup_s=01%2F01%2F2015&rank=5§=X430156 (25.3.2015).
98. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
99. The BUGS project - DIC: Deviance Information Criterion. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/>.
100. Ades A, Welton N, Lu G. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>.
101. Brown S, Hutton B, Clifford T, i in. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL. *Systematic Reviews*. 2014; 3(1):110.
102. Dias S, Welton N, Sutton A, i in. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>.
103. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, i in. 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(4):299–310.
104. Kobayashi K. Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00647400?sect=X4012356> (26.2.2015).
105. Adalimumab M04-702 Clinical Study Report. Abbvie
http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M04-702.pdf.
106. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, i in. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55(4):598–606.
107. Shikier R, Heffernan M, Langley RG, i in. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(1):25–31.
108. Adalimumab. M02-529 Clinical Study Report. Abbvie
http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M02-529.pdf (30.3.2015).
109. Menter A, Tying SK, Gordon K, i in. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(1):106–115.
110. Revicki DA, Menter A, Feldman S, i in. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6:75.
111. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, i in. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63(3):448–456.
112. Revicki DA, Willian MK, Menter A, i in. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(6):341–350.
113. Menter A. Adalimumab M03-656 Clinical Study Repor. http://www.abbvie.com/assets/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M03-656.pdf.
114. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, i in. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British Journal of Dermatology*. 2008; 158(3):558–566.

115. Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, i in. 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. *The British Journal of Dermatology*. 2008; 158(3):549–557.
116. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, i in. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63(6):1011–1018.
117. Bagel J, Lynde C, Tying S, i in. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(1):86–92.
118. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, i in. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2003; 139(12):1627–1632; discussion 1632.
119. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, i in. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2011; 165(3):652–660.
120. Van de Kerkhof PCM, Segaeert S, Lahfa M, i in. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *The British Journal of Dermatology*. 2008; 159(5):1177–1185.
121. Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P, i in. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009; 219(3):239–249.
122. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, i in. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(21):2014–2022.
123. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, i in. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53(5):887–889.
124. Krueger GG, Elewski B, Papp K, i in. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(3 Suppl 2):S112–119.
125. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, i in. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2006; 17(1):9–17.
126. Papp KA, Tying S, Lahfa M, i in. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *The British Journal of Dermatology*. 2005; 152(6):1304–1312.
127. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, i in. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2007; 156(1):138–142.
128. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, i in. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *The British Journal of Dermatology*. 2005; 153(6):1192–1199.
129. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, i in. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2011; 165(3):661–668.
130. Tying S, Gottlieb A, Papp K, i in. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006; 367(9504):29–35.
131. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, i in. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2007; 143(6):719–726.
132. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, i in. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9271):1842–1847.
133. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, i in. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 48(6):829–835.
134. Gottlieb AB, Evans R, Li S, i in. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 51(4):534–542.
135. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, i in. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *The British Journal of Dermatology*. 2005; 152(5):954–960.
136. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, i in. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(1):31.e1–15.
137. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, i in. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2008; 159(3):704–710.

138. Reich K, Nestle FO, Papp K, i in. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366(9494):1367–1374.
139. Reich K. i in. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2006; (154):1161–1168.
140. Reich K, Nestle FO, Wu Y, i in. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *European journal of dermatology: EJD*. 2007; 17(5):381–386.
141. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Dermatological Science*. 2010; 59(1):40–49.
142. Yang H., Wang K., Jin H., i in. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125(11):1845–1851.
143. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Infliximab in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (NCT01177800). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177800?term=NCT01177800&rank=1> (29.1.2015).
144. Igarashi A, Kato T, Kato M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *The Journal of Dermatology*. 2012; 39(3):242–252.
145. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, i in. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Journal of Dermatology*. 2012; 39(9):761–769.
146. Janssen Pharmaceutical K.K. A Placebo-Controlled Double-Blind Comparative Study of CNT01275 in Patients With Plaque Type Psoriasis (NCT00723528). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723528?term=00723528&rank=1> (29.1.2015).
147. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, i in. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371(9625):1665–1674.
148. Lebwohl M, Papp K, Han C, i in. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *The British Journal of Dermatology*. 2010; 162(1):137–146.
149. Langley RG, Feldman SR, Han C, i in. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63(3):457–465.
150. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371(9625):1675–1684.
151. Tsai T., Ho J., Song M., i in. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of Dermatological Science*. 2011; 63:154–163.
152. Centocor, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Chinese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (NCT01008995). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01008995?term=01008995&rank=1> (29.1.2015).
153. Zheng M, Zhu XJ, Song M, i in. A randomizes, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: LOTUS trial results. *2012 Japanese Dermatological Assosiation*; 39:238.
154. Zhu XJ, Zheng M, Song M, i in. Ustekinumab improves helath-related quality of life in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis. *2012 Japanese Dermatological Assosiation*; 39:239.
155. Zhu X, Zheng M, Song M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013; 12(2):166–174.
156. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, i in. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(2):118–128.
157. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, i in. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2013; 168(5):1080–1087.
158. Randomised, Open-label Preliminary Study to Assess the Effects of 2 Regimens of Etanercept on Nail and Skin Symptoms in Patients With Nail Psoriasis and Plaque Psoriasis NCT00581100. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00581100?term=00581100&rank=1>.

159. Public Disclosure Synopsis. Protocol 0881A6-409. Pfizer
http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/0881A6-409-Public%20Disclosure%20Synopsis%20_1.pdf.
160. Strohal R, Puig L, Chouela E, i in. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *The Journal of Dermatological Treatment*. 2013; 24(3):169–178.
161. Study Evaluating Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis (PRISTINE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00663052>.
162. Papp K. Adalimumab M03-658 Clinical Study Report.
163. Gordon K, Papp K, Poulin Y, i in. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(2):241–251.
164. Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Psoriasis NCT00647400. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00647400?term=00647400&rank=1>.
165. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, i in. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2013; 27(12):1535–1545.
166. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, i in. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *The British Journal of Dermatology*. 2014;
167. AOTM. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
168. Minister Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf.
169. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/> (27.2.2015).
170. EMA. List of centrally authorised products requiring a notification of a change for update of annexes. EMA/99302/2015.
171. Spencer Green G. Humira (adalimumab). Important drug warning. Abbott Laboratories <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166914.pdf>.
172. FDA. Humira (adalimumab). Patient Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125057_0016lbl.pdf.
173. Humira (adalimumab) Prescribing Information. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125057s366lbl.pdf (27.2.2015).
174. MHRA. MHRA Drug safety Risk of tuberculosis - screen all patients before starting treatment and monitor them closely. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors>.
175. EMA. Enbrel Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf.
176. EMA. Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 16-19 September 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf.
177. FDA. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter Oct 2000. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176071.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=6.
178. FDA. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter May 2000. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176073.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=7.
179. FDA. Medication Guide Enbrel (etanercept). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088590.pdf>.
180. FDA. Enbrel (etanercept) Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – November 2009. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194135.htm>.
181. FDA. Enbrel (Etanercept) Injection. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5507lbl.pdf.

182. FDA. Enbrel (etanercept). Prescribing information. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm334668.htm>.
183. EMA. Remicade Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/000240/WC500050889.pdf.
184. EMA. Remicade Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf.
185. EMA. Remicade (infliksimab) Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000240/WC500050890.pdf.
186. Centocor. Remicade Important drug warning. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174245.pdf>.
187. Centocor, Inc. Remicade Important drug warning (5 październik 2001). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174242.pdf>.
188. Centocor, Inc. Remicade Important drug warning (październik 2004). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166515.pdf>.
189. Centocor, Inc. Remicade Important drug warning (grudzień 2004). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166923.pdf>.
190. FDA. Remicade (infliximab) IV Infusion Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -- April 2009. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm153622.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=7.
191. FDA. Remicade (infliximab) for IV injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – November 2009. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194136.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=8.
192. FDA. Remicade (infliximab) for Intravenous (IV) injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – December 2010. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239986.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=10.
193. FDA. Remicade (Infliximab) Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm>.
194. FDA. Remicade (infliximab) Prescribing Information, January 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103772s5370lbl.pdf.
195. Janssen-Cilag Pharmaceutical N.V., Belgia. Ustekinumab Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego będą wprowadzone przez kraje członkowskie. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/000958/WC500058508.pdf.
196. EMA. Stelara (ustekinumab) Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa.
197. EMA. Stelara (ustekinumab) Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000958/WC500065435.pdf.
198. FDA. Stelara (ustekinumab) Injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – May 2012. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm307408.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=ustekinumab&utm_content=1.
199. FDA. Stelara (ustekinumab) Prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125261s086lbl.pdf.
200. FDA. Stelara (ustekinumab) injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm311305.htm>.
201. MHRA. MHRA Ustekinumab (Stelara): risk of exfoliative dermatitis. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ustekinumab-stelara-risk-of-exfoliative-dermatitis>.

202. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, i in. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*. 2014; 170(2):274–303.
203. Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2014; 18(6):371–378.
204. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014; 15(3):165–180.
205. Messori A, Fadda V, Maratea D, i in. Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe psoriasis by subcutaneous route: determining statistical equivalence according to evidence-based methods. *Clinical Drug Investigation*. 2014; 34(8):593–598.
206. Semble AL, Davis SA, Feldman SR. Safety and tolerability of tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: a narrative review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014; 15(1):37–43.
207. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, i in. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *The British Journal of Dermatology*. 2014;
208. Puig L, López A, Vilarrasa E, i in. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2014; 28(12):1633–1653.
209. Chi C-C, Wang S-H. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research International*. 2014; 2014:862851.
210. Levin EC, Gupta R, Brown G, i in. Biologic fatigue in psoriasis. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(1):78–82.
211. Correr CJ, Rotta I, Teles T de S, i in. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cadernos De Saúde Pública*. 2013; 29 Suppl 1:S17–31.
212. Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, i in. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38(2):121–130.
213. Kaminska E, Patel I, Dabade TS, i in. Comparing the lifetime risks of TNF- α inhibitor use to common benchmarks of risk. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2013; 24(2):101–106.
214. Langley RG, Reich K. The interpretation of long-term trials of biologic treatments for psoriasis: trial designs and the choices of statistical analyses affect ability to compare outcomes across trials. *The British Journal of Dermatology*. 2013; 169(6):1198–1206.
215. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, i in. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012; 26(11):1331–1344.
216. Lamel SA, Myer KA, Younes N, i in. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Archives of Dermatological Research*. 2012; 304(9):707–717.
217. Kim IH, West CE, Kwatra SG, i in. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2012; 13(6):365–374.
218. Reich K, Burden AD, Eaton JN, i in. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*. 2012; 166(1):179–188.
219. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. *Archives of Dermatology*. 2012; 148(12):1403–1410.
220. Thaler K, Gartlehner G, Kien K, i in. Drug Class Review. Targeted Immune Modulators. RTI-UNC Evidence-based Practice Center.
221. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012; 7(4):e33486.
222. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, i in. Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2012; 34(4):548–560.
223. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *The British Journal of Dermatology*. 2012; 167 Suppl 3:3–11.
224. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, i in. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011; 306(8):864–871.
225. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, i in. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatologia Kliniczna*. 2011; 13(4):215–228.

226. Langley RG, Strober BE, Gu Y, i in. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2010; 162(6):1349–1358.
227. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, i in. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64(6):1035–1050.
228. Bansback N, Sizto S, Sun H, i in. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009; 219(3):209–218.
229. Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrishnan R, i in. Using «number needed to treat» to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2009; 161(3):605–616.
230. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, i in. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009; 13 Suppl 2:S49–57.
231. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, i in. [Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)*. 2009; 104(2):125–136.
232. Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics: Targets & Therapy*. 2009; 3:303–318.
233. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, i in. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(1):125–135.
234. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, i in. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*. 2008; 159(3):513–526.
235. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, i in. Heterogeneity of Response to Biologic Treatment: Perspective for Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014; 134(1):18–23.
236. Chan SA, Hussain F, Lawson LG, i in. Factors affecting adherence to treatment of psoriasis: comparing biologic therapy to other modalities. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2013; 24(1):64–69.
237. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, i in. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *The British Journal of Dermatology*. 2013; 169(5):1141–1147.
238. Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, i in. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2015; 26(1):49–53.
239. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, i in. Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012; 26(10):1298–1303.
240. Warren RB, Brown BC, Lavery D, i in. Adalimumab for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *The British Journal of Dermatology*. 2010; 163(4):859–862.
241. Angsten M, Schopf R. Anti-TNF- α -Therapie der Psoriasis mit Infliximab oder Etanercept. Klinischer, histologischer und immunhistochemischer Verlauf. *Aktuelle Dermatologie*. 2007; 33(08/09):310–316.
242. Armstrong A.W. Comparison of benefit-risk profiles with adalimumab versus etanercept treatment for moderate to severe psoriasis, stratified by weight. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(4 (Supplement 1)):AB188.
243. Boggs RL, Kárpáti S, Li W, i in. Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/psoriatic arthritis patients with etanercept treatment. *BMC dermatology*. 2014; 14:14.
244. Casanova J.M., Sanmartin V., Abal L., i in. Treatment of moderate to severe psoriasis with adalimumab. *Terapeutica Dermatologica*. 2008; 23(10):577–581.
245. Casanova J.M., Sanmartin V., Baradad M., i in. Treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis with infliximab. *Terapeutica Dermatologica*. 23(9):519–524.
246. Casanova J.M., Sanmartin V., Marti R.M., i in. Treatment of psoriasis in moderate and severe plates with etanercept. *Terapeutica Dermatologica*. 2009; 24(2):105–113.
247. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, i in. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2006; 19(1):225–229.
248. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne J-P, i in. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009; 23(12):1374–1382.
249. Gordon K, Korman N, Frankel E, i in. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(3 Suppl 2):S101–111.

250. Gordon K.B., Blum R.R., Papp K., i in. Efficacy and safety of Adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum*. 2007; 13(1):
251. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, i in. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(5):742–751.
252. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, i in. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(3 Suppl 2):S92–100.
253. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, i in. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2012; 167(3):649–657.
254. Griffiths CEM. Comparing biological therapies in psoriasis: implications for clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010; 24 Suppl 6:10–14.
255. Guenther L, Han C, Szapary P, i in. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011; 25(7):851–857.
256. Hu C, Szapary PO, Yeilding N, i in. Informative dropout modeling of longitudinal ordered categorical data and model validation: application to exposure-response modeling of physician's global assessment score for ustekinumab in patients with psoriasis. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2011; 38(2):237–260.
257. Kemeny L., Amaya M., Cetkovska P., i in. Etanercept provides improved quality of life regardless of the presence of psoriatic arthritis in moderate/severe psoriasis subjects from Central and Eastern Europe, Latin America and Asia. *Value in Health*. 2013; 16:A509.
258. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, i in. 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. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2011; 12(1):51–62.
259. Kirby B., Mrowietz U., Szumski A., i in. Cardiovascular disease risk profile in psoriasis patients with and without treatment response in the pristine study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27(Suppl.4):1–77.
260. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, i in. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356(6):580–592.
261. Leonardi C, Langley RG, Papp K, i in. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Archives of Dermatology*. 2011; 147(4):429–436.
262. Lopez V., Jorda E. Treatment of plaque's psoriasis with ustekinumab. *Piel*. 2010; 25:106–111.
263. Lopez I.G., Gonzalez C.G. R., Romera I.C., i in. Ustekinumab and TNF-inhibitors in the treatment of moderate to severe psoriasis. *EJHP Practice*. 2011; 17:46–50.
264. Loveman E, Turner D, Hartwell D, i in. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13 Suppl 1:55–60.
265. Maari C, Bolduc C, Nigen S, i in. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(1):57–60.
266. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, i in. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 62(5):812–818.
267. Micali G, Wilsmann-Theis D, Mallbris L, i in. Etanercept reduces symptoms and severity of psoriasis after cessation of cyclosporine therapy: results of the SCORE study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015; 95(1):57–61.
268. Mustafa AA, Al-Hoqail IA. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2013; 8(3):142–150.
269. Nicolazzo D., Kerdel F., Kerdel F. Critical appraisal of adalimumab in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2014; 4:11–18.
270. Noppakun N., Amaya-Guerra M., Robertson D., i in. Subjects with psoriatic arthritis have worse quality of life and greater quality-of-life improvement on Etanercept therapy than subjects with psoriasis alone: The PRISTINE trial. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012; 53:55.
271. Ortonne JP. [Remicade in moderate to severe plaque psoriasis]. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie*. 2006; 133(5 Pt 2):1S13–17.
272. Ortonne J.P., Griffiths C., Dauden E., i in. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL Study. *Expert Rev Dermatol*. 2008; 3(6):657–665.

273. Ortonne J-P, Chimenti S, Reich K, i in. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011; 25(9):1012–1020.
274. Papp K, Crowley J, Ortonne J-P, i in. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *The British Journal of Dermatology*. 2011; 164(2):434–441.
275. Papp K, Menter A, Poulin Y, i in. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2013; 27(5):634–642.
276. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, i in. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *The British Journal of Dermatology*. 2013; 168(4):844–854.
277. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, i in. A Randomized, blinded assessor study to Evaluate the efficacy and safety of etanercept 50 mg once weekly plus as Needed topical agent vs. Etanercept 50 mg twice weekly in patients with moderate to severe plaque psoriasis (REFINE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2015; 29(2):361–366.
278. Paul C, Stalder JF, Thaçi D, i in. Patient satisfaction with injection devices: a randomized controlled study comparing two different etanercept delivery systems in moderate to severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012; 26(4):448–455.
279. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, i in. Health-related quality of life worsens disproportionately to objective signs of psoriasis after withdrawal of adalimumab therapy. *Dermatology and Therapy*. 2014; 4(1):33–42.
280. Puig L, Strohal R, Fuiman J, i in. Cardiometabolic biomarkers in chronic plaque psoriasis before and after etanercept treatment. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(6):470–481.
281. Puig L, Strohal R, Husni ME, i in. Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2015; 26(1):7–15.
282. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, i in. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *The British Journal of Dermatology*. 2011; 164(4):862–872.
283. Reich K, Schenkel B, Zhao N, i in. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2011; 22(6):337–347.
284. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M., i in. Update on cardiovascular safety of Ustekinumab in pooled phase 2 and 3 psoriasis clinical trials with up to 4 years of follow-up. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012; 53:51.
285. Reich K, Wozel G, Zheng H, i in. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *The British Journal of Dermatology*. 2013; 168(6):1325–1334.
286. Revicki DA, Willian MK, Menter A, i in. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008; 216(3):260–270.
287. Shikar R, Willian MK, Okun MM, i in. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4:71.
288. Sterry W, Ortonne J-P, Kirkham B, i in. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010; 340:c147.
289. Thaçi D, Ortonne J-P, Chimenti S, i in. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *The British Journal of Dermatology*. 2010; 163(2):402–411.
290. Thaçi D, Galimberti R, Amaya-Guerra M, i in. Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2014; 28(7):900–906.
291. Vries A.de, Nijsten T., Opmeer B., i in. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in «high need» patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27(Suppl.4):1–77.
292. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011; 7(1):9–13.

293. Zhu XJ, Zheng M, Song M, i in. Ustekinumab improves health-related quality of life in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the LOTUS trial and curative effect observation. *Journal of Clinical Dermatology*. 2014; 43(9):
294. Bogaczewicz A, Sobów T, Bogaczewicz J, i in. Metaanaliza badań efektywności leków biologicznych w łagodzeniu objawów depresyjnych u chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna*. 14(2):53–57.
295. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R. Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness. CADTH.
296. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, i in. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*. 2008; 159(2):274–285.
297. Brown BC, Warren RB, Grindlay DJC, i in. What's new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of systematic reviews on psoriasis published in 2007 and 2008. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009; 34(6):664–667.
298. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, i in. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014; 15:26.
299. Dao KH, Herbert M, Habal N, i in. Nonserious infections: should there be cause for serious concerns?. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2012; 38(4):707–725.
300. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, i in. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess*. 2009; 13 Suppl 3:
301. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *The British Journal of Dermatology*. 2014; 170(2):261–273.
302. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2007; 156(5):945–950.
303. Kumar N, Narang K, Cressey BD, i in. Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2013; 12(5):757–765.
304. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013; 13(12):1707–1714.
305. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, i in. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8(5):617–632.
306. Liu Y, Gong J, Li W. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chinese Medical Sciences Journal = Chung-Kuo I Hsüeh K'o Hsüeh Tsa Chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 2014; 29(3):131–138.
307. Loveman E, Turner D, Hartwell D, i in. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Southampton Health Technology assessment Centre.
308. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, i in. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014; 39(6):696–707.
309. Mosca S, Gargiulo P, Balato N, i in. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014; 178C:191–199.
310. Reich K, Sinclair R, Roberts G, i in. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(5):1237–1254.
311. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(3):369–375.
312. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2010; 16(6):402–416.
313. Strohal R, Chimenti S, Vena GA, i in. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2013; 24(3):199–208.
314. Tan JY, Li S, Yang K, i in. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2011; 22(6):323–336.
315. Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2014; 18(3):156–169.

316. Thomson A. Etanercept in psoriasis: the evidence of its therapeutic impact. *Core Evidence*. 2007; 2(1):51–62.
317. Turner D, Picot J, Cooper K, i in. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Southampton Health Technology Assessments Centre*. 2007.
318. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2013; 27(5):622–627.
319. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, i in. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2014; 107(10):793–797.
320. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, i in. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(31):iii–iv, xiii–xvi, 1–239.
321. Wu Y, Chen J, Li Y-H, i in. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. *European journal of dermatology: EJD*. 2012; 22(1):72–82.

18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	18
Tabela 2.	Rozpowszechnienie łuszczycy w Europie [5]	19
Tabela 3.	Wpływ łuszczycy na powikłania późne, funkcjonowanie oraz jakość życia pacjentów z łuszczycą.....	26
Tabela 4.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej.....	29
Tabela 5.	Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia biologicznego ze względu na stopień ciężkości choroby wg wytycznych praktyki klinicznej.....	32
Tabela 6.	Średnia zmiana nasilenia zmian łuszczycowych oraz jakości życia wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy objętych PL.....	33
Tabela 7.	Zestawienie biologicznych produktów leczniczych zarejestrowanych w leczeniu łuszczycy dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski wraz ze wskazaniem ich statusu refundacyjnego [56].....	34
Tabela 8.	Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.....	38
Tabela 9.	Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej.....	42
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo	60
Tabela 11.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo	62
Tabela 12.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo	64
Tabela 13.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo.....	65
Tabela 14.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept	66
Tabela 15.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania różnych schematów etanerceptu.....	67
Tabela 16.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	73
Tabela 17.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej	74
Tabela 18.	Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	76
Tabela 19.	Ocena ryzyka wyjściowego (analiza jakościowa)	78
Tabela 20.	Uzyskanie PASI 75 dla porównania adalimumab vs placebo	81
Tabela 21.	Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo	81
Tabela 22.	Uzyskanie PASI 90 dla porównania adalimumab vs placebo	82
Tabela 23.	Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo	83
Tabela 24.	Zmiana wyniku PASI dla porównania adalimumab vs placebo.....	83
Tabela 25.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 26.	Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumabu vs placebo	84
Tabela 27.	Uzyskanie oceny PGA „czysta” dla porównania adalimumabu vs placebo	85
Tabela 28.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo	85
Tabela 29.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo.....	86
Tabela 30.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo	87
Tabela 31.	Wystąpienie AEs ogółem dla porównania adalimumabu vs placebo.....	88
Tabela 32.	Wystąpienie SAE dla porównania adalimumabu vs placebo	88
Tabela 33.	Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania adalimumabu vs placebo	89
Tabela 34.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo.....	90
Tabela 35.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo	90

Tabela 36.	Wystąpienie zgonu dla porównania adalimumab vs placebo	91
Tabela 37.	Występowanie nowotworów dla porównania adalimumab vs placebo	91
Tabela 38.	Występowania zdarzeń wątrobowych dla porównania adalimumab vs placebo.....	92
Tabela 39.	Wystąpienie podwyższonego ALT dla porównania adalimumab vs placebo	93
Tabela 40.	Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania adalimumab vs placebo	93
Tabela 41.	Wystąpienie podwyższonego poziomu GTP dla porównania adalimumab vs placebo.....	94
Tabela 42.	Wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych dla porównania adalimumab vs placebo.....	94
Tabela 43.	Uzyskanie PASI75 dla porównania Etanercept vs placebo	95
Tabela 44.	Uzyskanie PASI 50 dla porównania Etanercept vs placebo	96
Tabela 45.	Uzyskanie PASI90 dla porównania Etanercept vs placebo	96
Tabela 46.	Uzyskanie PASI100 dla porównania Etanercept vs placebo	97
Tabela 47.	Zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept vs placebo	98
Tabela 48.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania etanercept vs placebo	98
Tabela 49.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania Etanercept vs placebo	100
Tabela 50.	Bezwzględna zmiana DLQI dla porównania etanercept vs placebo	100
Tabela 51.	Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept vs placebo	101
Tabela 52.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania etanercept vs placebo	102
Tabela 53.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania etanercept vs placebo.....	102
Tabela 54.	Wystąpienie AEs ogółem dla porównania Etanercept vs placebo	103
Tabela 55.	Wystąpienie SAEs ogółem dla porównania etanercept vs placebo	103
Tabela 56.	Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania Etanercept vs placebo.....	104
Tabela 57.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania Etanercept vs placebo	105
Tabela 58.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania Etanercept vs placebo.....	106
Tabela 59.	Wystąpienie zgonu dla porównania Etanercept vs placebo	106
Tabela 60.	Wystąpienie nowotworów dla porównania etanercept 100 mg vs placebo	107
Tabela 61.	Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania etanerceptu 100 mg z placebo	108
Tabela 62.	Uzyskanie PASI 75 dla porównania ustekinumab vs placebo	108
Tabela 63.	Uzyskanie odpowiedzi PASI 50 dla porównania ustekinumab vs placebo	109
Tabela 64.	Uzyskanie PASI 90 dla porównania ustekinumab vs placebo	110
Tabela 65.	Uzyskanie odpowiedzi PASI 100 dla porównania ustekinumab vs placebo	111
Tabela 66.	Względna zmiana wyniku PASI dla porównania ustekinumab vs placebo	112
Tabela 67.	Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo	113
Tabela 68.	Uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo	114
Tabela 69.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab vs placebo.....	115
Tabela 70.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania ustekinumab vs placebo	116
Tabela 71.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania ustekinumab vs placebo	116
Tabela 72.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo.....	117
Tabela 73.	Wystąpienie SAE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo	118
Tabela 74.	Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo.....	119
Tabela 75.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo	120
Tabela 76.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania ustekinumab vs placebo.....	121
Tabela 77.	Wystąpienie zgonu dla porównania ustekinumab vs placebo.....	121
Tabela 78.	Wystąpienie nowotworu dla porównania ustekinumab vs placebo	122
Tabela 79.	Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania ustekinumab vs placebo.....	123
Tabela 80.	Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania ustekinumab vs placebo	123
Tabela 81.	Uzyskanie PASI75 dla porównania Infliksimab vs placebo.....	124
Tabela 82.	Uzyskanie PASI50 dla porównania Infliksimab vs placebo.....	124
Tabela 83.	Uzyskanie PASI90 dla porównania Infliksimab vs placebo.....	125
Tabela 84.	Uzyskanie PASI100 dla porównania Infliksimab vs placebo.....	126
Tabela 85.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo	126
Tabela 86.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo	127

Tabela 87. Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo	127
Tabela 88. Względna zmiana DLQI dla porównania infliksimab vs placebo.....	128
Tabela 89. Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo	129
Tabela 90. Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo.....	129
Tabela 91. Wystąpienie AEs ogółem dla porównania infliksimab vs placebo.....	130
Tabela 92. Wystąpienie SAEs ogółem dla porównania infliksimab vs placebo	131
Tabela 93. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania Infliksimab vs placebo	131
Tabela 94. Wycofanie z badania ogółem dla porównania Infliksimab vs placebo	132
Tabela 95. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania Infliksimab vs placebo	133
Tabela 96. Wystąpienie zgonu dla porównania Infliksimab vs placebo	133
Tabela 97. Wystąpienie nowotworów dla porównania Infliksimab vs placebo.....	134
Tabela 98. Podwyższony poziom ALT dla porównania infliksimab vs placebo	134
Tabela 99. Podwyższony poziom AST dla porównania Infliksimab vs placebo.....	135
Tabela 100. Podwyższony poziom GST dla porównania infliksimab vs placebo.....	135
Tabela 101. Podsumowania analizy skuteczności	136
Tabela 102. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa	136
Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75	138
Tabela 104. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75.....	138
Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI50	139
Tabela 106. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI50.....	140
Tabela 107. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI90	140
Tabela 108. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI90.....	141
Tabela 109. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”	141
Tabela 110. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”	142
Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do punktowej zmiany jakości życia w skali DLQI.....	142
Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem	143
Tabela 113. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa	143
Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych	144
Tabela 115. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa	144
Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem	145
Tabela 117. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa	145
Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Stohal 2012, Ortonne 2013	146
Tabela 119. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010, Reich 2005, Stohal 2012, Ortonne 2013	146
Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Gottlieb 2004.....	147
Tabela 121. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Gottlieb 2004	147
Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE.....	148
Tabela 123. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa	148
Tabela 124. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami	150
Tabela 125. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami	150
Tabela 126. Długookresowa skuteczność leków ADA, ETA, INF i UST u pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI75 w I etapie badania lub przyjmujących PLC.....	152
Tabela 127. Działania niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania adalimumab vs placebo	155

Tabela 128. Działania niepożądane raportowane w przedłużeniu badania Menter 2008	157
Tabela 129. Działania niepożądane raportowane w badaniu NCT00647400 zaobserwowane u >15% pacjentów.....	157
Tabela 130. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ETA, ADA, INF oraz UST wydane przez EMA, FDA i MHRA	164
Tabela 131. Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (w tym ADA) w terapii łuszczycy	167
Tabela 132. Leczenie łuszczycy adalimumabem w codziennej praktyce	181
Tabela 133. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	183
Tabela 134. Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed).....	205
Tabela 135. Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library.....	206
Tabela 136. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE	207
Tabela 137. Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	208
Tabela 138. Wystąpienie PASI 75 dla porównania etanercept 50 mg ve etanercept 100 mg	243
Tabela 139. Wystąpienie PASI 50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	244
Tabela 140. Wystąpienie PASI 90 dla porównania etanercept 50 mg ve etanercept 100 mg	244
Tabela 141. Wystąpienie PASI 100 dla porównania etanercept 50 mg ve etanercept 100 mg	244
Tabela 142. Zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	245
Tabela 143. Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	245
Tabela 144. Wystąpienie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	246
Tabela 145. Zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	246
Tabela 146. Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	247
Tabela 147. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	248
Tabela 148. Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	248
Tabela 149. Wycofanie z badania dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	249
Tabela 150. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	249
Tabela 151. Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	249
Tabela 152. Wystąpienie nowotworów dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg.....	250
Tabela 153. Wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	251
Tabela 154. Uzyskanie PASI 75 dla porównania ustekinumab vs etanercept.....	251
Tabela 155. Uzyskanie PASI 90 dla porównania ustekinumab vs etanercept.....	252
Tabela 156. Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept	252
Tabela 157. Uzyskanie oceny PGA „czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept	253
Tabela 158. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept	253
Tabela 159. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept	254
Tabela 160. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept	254
Tabela 161. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept	255
Tabela 162. Wystąpienie nowotworów dla porównania ustekinumab vs etanercept.....	255
Tabela 163. Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania ustekinumabu vs etanercept.....	256
Tabela 164. Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania ustekinumabu vs etanercept	256
Tabela 165. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Asahina 2010	264
Tabela 166. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Asahina 2010	265
Tabela 167. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2010, Zhu 2013, Saurat 2008.....	265

Tabela 168. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI 75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2010, Zhu 2013, Saurat 2008.....	265
Tabela 169. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI75-analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Torii 2010, Igharashi 2012, Asahina 2010, Gordon 2006.....	266
Tabela 170. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Torii 2010, Igharashi 2012, Asahina 2010, Gordon 2006.....	266
Tabela 171. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem-analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Otronne 2013, Strohal 2012.....	266
Tabela 172. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012.....	267
Tabela 173. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych -analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Otronne 2013, Strohal 2012, Gottlieb 2003.....	267
Tabela 174. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012, Gottlieb 2003.....	267
Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych-analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012.....	268
Tabela 176. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa dla ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012.....	268
Tabela 177. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia łuszczycy preparatami biologicznymi.....	324
Tabela 178. Badania w toku dla adalimumabu według rekordów Clinical Trials Search Portal (WHO).....	326
Tabela 179. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	334
Tabela 180. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	334

19. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat PRISMA	58
Rysunek 2. Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC	137
Rysunek 3. Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI75	257
Rysunek 4. Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI50	258
Rysunek 5. Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI90	259
Rysunek 6. Sieć połączeń dla MTC-uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”	260
Rysunek 7. Sieć połączeń dla MTC-wystąpienie działań niepożądanych ogółem.....	261
Rysunek 8. Sieć połączeń dla MTC-ciężkie działania niepożądane.....	262
Rysunek 9. Sieć połączeń dla MTC-wycofanie z badania ogółem	263
Rysunek 10. Sieć połączeń dla MTC-wycofanie z powodu AE	264

20. ANEKS

20.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 134.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"psoriasis"[mesh]	30 133
2.	psoriasis	37 226
3.	psoriatic	12 376
4.	psoria*	39 236
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	39 236
6.	"adalimumab"[Substance Name]	2 733
7.	adalimumab	4 184
8.	humira	4 197
9.	"D2E7 antibody"	4 184
10.	LU200134	4 184
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	4 197
12.	"infliximab"[substance name]	7 031
13.	infliximab	9 702
14.	remicade	9 721
15.	remsima	15
16.	inflectra	6
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	9 722
18.	"etanercept"[substance name]	0
19.	"TNFR-Fc fusion protein"[substance name]	4 190
20.	etanercept	5 863
21.	enbrel	4 269
22.	"TNR 001"	2
23.	"TNT receptor fusion protein"	4 202
24.	"TNTR-Fc"	4 202
25.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
26.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
27.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5 895
28.	"ustekinumab"[substance name]	295
29.	ustekinumab	558

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
30.	stelara	13
31.	"CNTO-1275"	14
32.	#28 OR #29 OR #30 OR #31	560
33.	#11 OR #17 OR #27 OR #32	14 913
34.	#5 AND #33	2 873
35.	(((((randomized controlled trial[PT]) OR (randomized controlled trial) OR random*) OR RCT)) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND ((blind* OR mask*))) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover) AND ((trial) OR study)) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*) OR (((random*) AND controlled) AND trial*) OR (((random) OR randomly) AND ((allocation) OR allocate*))))))	1 160 516
36.	#34 AND #35	559
Data przeszukania: 22 stycznia 2015		

Tabela 135.
Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1 886
2.	psoriasis	3 567
3.	psoriatic	889
4.	psoria*	3 861
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 861
6.	adalimumab	758
7.	humira	46
8.	"D2E7 antibody"	0
9.	LU200134	0
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	758
11.	infliximab	1 055
12.	remicade	52
13.	remsima	0
14.	inflectra	2
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1 057
16.	etanercept	911
17.	"TNFR-Fc fusion protein"	6
18.	enbrel	57
19.	"TNR-001"	1
20.	"TNT receptor fusion protein"	0
21.	"TNTR-Fc"	0
22.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
23.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
24.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	917
25.	ustekinumab	135
26.	stelara	4
27.	"CNTO-1275"	5
28.	#25 OR #26 OR #27	137
29.	#10 OR #15 OR #24 OR #28	2 170
30.	#5 AND #29	565
31.	#5 AND #29 in Trials	453
Data przeszukania: 22 stycznia 2015		

Tabela 136.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	'psoriasis'/exp AND [embase]/lim	47 736
2.	Psoriasis AND [embase]/lim	46 861
3.	Psoriatic AND [embase]/lim	19 637
4.	psoria* AND [embase]/lim	54 592
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	55 434
6.	'adalimumab'/exp AND [embase]/lim	16 299
7.	'adalimumab' AND [embase]/lim	16 482
8.	'humira'/exp [embase]/lim	16 299
9.	'humira' AND [embase]/lim	2 289
10.	'd2e7 antibody' AND [embase]/lim	0
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	16 496
12.	'infliximab'/exp AND [embase]/lim	30 025
13.	'infliximab' AND [embase]/lim	30 365
14.	'remicade'/exp AND [embase]/lim	30 025
15.	'remicade' AND [embase]/lim	3 702
16.	'remsima'/exp AND [embase]/lim	30 025
17.	'remsima' AND [embase]/lim	27
18.	'inflectra'/exp AND [embase]/lim	30 025
19.	'inflectra' AND [embase]/lim	18
20.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	30 370
21.	'etanercept'/exp AND [embase]/lim	19 989
22.	'etanercept' AND [embase]/lim	20 200
23.	'tnfr-fc fusion protein' AND [embase]/lim	37

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
24.	'enbrel'/exp AND [embase]/lim	19 989
25.	'enbrel' AND [embase]/lim	2 930
26.	'tnr-001'/exp AND [embase]/lim	19 989
27.	'tnr-001' AND [embase]/lim	5
28.	'TNT receptor fusion protein' AND [embase]/lim	0
29.	'TNF receptor type II-IgG fusion protein' AND [embase]/lim	2
30.	'recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein' AND [embase]/lim	2
31.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	20 223
32.	'Ustekinumab' AND [embase]/lim	1 981
33.	'Stelara' AND [embase]/lim	256
34.	'cnto1275' AND [embase]/lim	121
35.	#32 OR #33 OR #34	1 981
36.	#11 OR #20 OR #31 OR #35	42 079
37.	#5 AND #36	8 252
38.	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 461 234
39.	#37 AND #38	2 279
40.	#39 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)	1 616
Data przeszukania: 22 stycznia 2015		

Tabela 137.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	(psoriasis AND (etanercept OR adalimumab OR infliximab OR ustekinumab)) Studies With Results: 87
AbbVie http://www.abbvie.com/research-innovation/clinical-trials-data-and-information-sharing/csr-synopses/adalimumab.html	adalimumab AND psoriasis: 11
Pfizer http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results	etanercept: 26
Janssen http://www.janssen.com/clinical-trials.html	Brak możliwości wyszukiwania badań zakończonych
Celltrion http://www.celltrion.com/EN/index.asp	Brak możliwości wyszukiwania
Towarzystwa dermatologiczne/Konferencje	
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne	Brak możliwości wyszukiwania
European Academy of Dermatology and Venereology	Brak możliwości wyszukiwania

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
American Academy of Dermatology	Adalimumab: 12 Etanercept: 11 Infliximab: 4 Ustekinumab: 11
3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012: "Psoriasis – a global health challenge"	Adalimumab: 11 Etanercept: 14 Infliximab: 7 Ustekinumab: 10
Opracowania wtórne	
CRD	(psoriasis AND (etanercept OR adalimumab OR infliximab OR ustekinumab)) IN DARE, HTA: 48
Data przeszukania: 29.01.2015	

20.2. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Adalimumab vs placebo

Asahina 2010 [103–105]				
Randomizowane badanie fazy 2/3 zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA wśród pacjentów z przewlekłą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą w populacji japońskiej				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
8. Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej (PASI \geq 12 i BSA \geq 10%) trwająca \geq 6 msc. podczas których choroba była stabilna przez min. ostatnie 2 msc.		1. Wcześniejsze leczenie terapią anti-TNF; 2. Inne aktywne choroby skórne lub infekcje skórne; 3. Choroby współistniejące tj. toczень rumieniowaty, twardzina skóry, reumatoidalne zapalenie stawów; 4. Demielinizacja centralnego układu nerwowego, nowotwór, chłoniak, białaczka, gruźlica lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie; 5. Pozytywny wynik testów serologicznych na anty-HIV Ab, anty HbsAg Ab, anty-HCV Ab; 6. Aktywna choroba zakaźna; 7. Choroba immunosupresyjna; 8. Nieprawidłowe oznaczenia hematologiczne, wątrobowe czy nerkowe.		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana PGA, HR-QOL, DLQI, SF-36, AEs, SAEs, utrata z badania, nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych, oznaki funkcji życiowych.				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ADA 40mg EOW	ADA 40mg EOW _{LD}	ADA 80mg EOW	PLC
Liczba pacjentów	38	43	42	46
Wiek w latach, średnia (SD)	47,8 (12,81)	44,2 (14,32)	43,5 (12,40)	43,9 (10,75)
Płeć (M/K) [%]	84/16	81/19	83/17	89/11
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	14,2 (9,29)	14,0 (7,36)	11,6 (7,45)	15,5 (8,83)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	43,3 (19,41)	48,3 (19,57)	46,1 (20,11)	46,7 (19,98)
PASI, średnia (SD)	25,44 (8,98)	30,24 (10,95)	28,27 (11,03)	29,10 (11,77)

Asahina 2010 [103–105]				
ŁZS (% pts.)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ADA 40mg EOW	ADA 40mg EOW _{LD}	ADA 80mg EOW	PLC
Interwencje	I etap: ADA 40 mg EOW II etap: ADA EOW	I etap: ADA 40 mg EOW od 2 tyg., dawka początkowa wynosiła 80 mg w tygodniu 0 II etap: ADA EOW	I etap: ADA 80 mg EOW II etap: ADA EOW	I etap: PLC EOW II etap: ADA EOW
Kointerwencje	Kortykosteroidy miejscowe o niewielkiej lub umiarkowanej sile działania mogły być stosowane wyłącznie na skórę dłoni, stóp, twarzy, owłosioną skórę głowy i pachwiny.			
Okres leczenia	I etap: 24 tyg. II etap: do 184 tyg.			
Okres obserwacji	Skuteczność: 208 tyg. Bezpieczeństwo: dodatkowe 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku lub od przerwania leczenia			
Uwagi	Okres wymywania wcześniejszych terapii wynosił 2 tyg. dla terapii miejscowej (silne kortykosteroidy i analogi witaminy D), fototerapia (UVA, UVB, PUVA), 28 dni dla terapii ogólnoustrojowych (CIC, retinoidy, MTX, takrolimus, azatiopryna, hydroksymocznik, sulfasalazyna, glikokortykoidy) oraz PUVA z psolarenami stosowanymi doustnie.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1:1			
Zaślepienie	Podwójne, nie opisano			
Utrata z badania n (%)	I etap: 4 (11) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 8 (19) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 4 (10) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 6 (13) Przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	mITT ^a			
Ukrycie kodu randomizacji	bd			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)			
Sponsor badania	Abbott			

b) Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku a dodatkowo do analizy skuteczności mieli przynajmniej 1 oznaczenie skuteczności w fazie zaślepienia.

Gordon 2006 (M02-528) [106–108]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata trwająca ≥ 1 rok i obejmująca $\geq 5\%$ BSA; 3. Aktywna łuszczycy występująca pomimo stosowania leczenia miejscowego; 4. Nieleczeni wcześniej anty-TNF. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nieleczona utajona gruźlica; 2. Objawy neurologiczne w wywiadzie wskazujące na chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego; 3. Nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inny niż pomyślnie wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki macicy).

Gordon 2006 (M02-528) [106–108]			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75			
Pozostałe PK: PASI50/90/100, ocena PGA, zmiana wyniku DLQI, zmiana wyniku SF-36 i EQ-5D, zgony, AEs, wycofanie z badania, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	ADA 40 mg OW	PLC
Liczba pacjentów	45	50	52
Wiek w latach, średnia (zakres)	46 (20–71)	44 (24–86)	43 (20–70)
Płeć (M/K) [%]	71/29	66/34	65/35
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (zakres)	21 (1,3–57,9)	18 (1,7–47,7)	19 (1,0–39,9)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (zakres)	29 (6–58)	25 (5–83)	28 (7–75)
PASI: średnia (zakres)	16,7 (5,4–39,0)	14,5 (2,3–42,4)	16,0 (5,5–40,4)
ŁZS (% pts.)	33	24	31
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ADA 40 mg EOW	ADA 40 mg OW	PLC
Interwencje	I etap: ADA 80 mg s.c. w 0 tyg., następnie 40 mg EOW od 1 tygodnia II etap: ADA 40 mg EOW	I etap: ADA 80 mg s.c. w 0 i 1 tyg., następnie 40 mg OW od 2. tygodnia II etap: ADA 40 mg OW	I etap: PLC OW II etap: ADA 40 mg EOW (dawka mogła zostać zwiększona do 40 mg OW od 25. tyg., gdy nie osiągnięto PASI50 w porównaniu do wyniku w 0 tyg.)
Kointerwencje	Niedozwolone było stosowanie współistniejących terapii w zakresie leczenia łuszczycy z wyj. kortykosteroidów o małej do średniej mocy, stosowanych miejscowo na skórę dłoni, stóp, twarzy i w pachwinach.		
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 48 tyg. (faza rozszerzona badania)		
Okres obserwacji	<u>Skuteczność:</u> 60 tyg. <u>Bezpieczeństwo:</u> dodatkowe 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku lub od przerwania leczenia		
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i 12 tyg. dla leków biologicznych.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją (masa ciała)		
Zaślepienie	Podwójne, strzykawki identycznie oznakowane, pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie		
Utrata z badania n (%)	I etap: 2 (4,4) II etap: 8 (18,6) opisano prawidłowo	I etap: 3 (6,0) II etap: 14 (29,8) opisano prawidłowo	I etap: 2 (3,8) II etap: 9 (19,1) opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Metoda analizy wyników	mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		

Gordon 2006 (M02-528) [106–108]	
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (USA i Kanada)
Sponsor badania	Abbott

a) Do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Menter 2008 (REVEAL) [109–112]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA stosowanego jako terapia ciągła lub przerywana w leczeniu łuszczycy umiarkowanej bądź ciężkiej.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ($\geq 10\%$ BSA zajętej chorobą, PASI≥ 12, ocena PGA co najmniej średnia) trwająca ≥ 6 mies.; 3. Stabilna łuszczycy co najmniej 2 mies. przed skrinowaniem. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieleczona utajona gruźlica; 2. Objawy neurologiczne w wywiadzie wskazujące na chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego; 3. Nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (poza wyleczonym nieczerniakowy nowotworem skóry) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75, nawrót choroby (w fazie rozszerzonej badania)

Pozostałe PK: PASI90/100, zmiana wyniku DLQI, zmiana wyniku SF-36 PCS, ocena PGA, ocena produktywności wg skali *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI-SHP), ocena świądu w skali *Psoriasis-related Pruritus Assessment*, ból w skali VAS, zgony, AEs, wycofanie z badania, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	PLC
Liczba pacjentów	814	398
Wiek w latach, średnia (SD)	44,1 (13,2)	45,4 (13,4)
Płeć (M/K) [%]	67/33	65/35
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	18,1 (11,91)	18,4 (11,94)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	25,8 (15,51)	25,6 (14,76)
PASI, średnia (SD)	19,0 (7,08)	18,8 (7,09)
ŁZS (% pts.)	28	28
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ADA 40 mg EOW	PLC
Interwencje	I etap: ADA 80 mg s.c. w 0. tyg., następnie 40 mg EOW od 1. tygodnia II etap: ADA 40 mg EOW III etap: ADA 40 mg EOW lub PLC	I etap: PLC s.c. w 0. tyg., następnie PLC EOW od 1. tygodnia II etap: ADA 40 mg EOW III etap: ADA 40 mg EOW lub PLC
Kointerwencje	Dozwolone kortykosteroidy stosowane miejscowo o małej do średniej mocy na skórę dłoni, stóp, twarzy i okolic wyprzeniowych.	
Okres leczenia	I etap: 16 tyg. (faza podstawowa) II etap: 17 tyg. III etap: 19 tyg.	
Okres obserwacji	<u>Skuteczność:</u> 52 tygodnie <u>Bezpieczeństwo:</u> dodatkowo 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku	
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla PUVA i klasycznych leków ogólnoustrojowych, 6 tyg. dla EFA oraz 12 tyg. dla pozostałych leków biologicznych.	

Mentor 2008 (REVEAL) [109–112]									
Metodyka									
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A								
Metoda randomizacji	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (ośrodek), z zastosowaniem IVRS								
Zaślepienie	Podwójne, identycznie oznakowane strzykawki; pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie.								
Utrata z badania n (%)	<table border="0"> <tr> <td>I etap: 31 (3,8)</td> <td>I etap: 43 (10,8)</td> </tr> <tr> <td>II etap: 30 (5,2)</td> <td>II etap: 3 (11,5)</td> </tr> <tr> <td>III etap: 79 (16,1)</td> <td>III etap: 4 (18,2)</td> </tr> <tr> <td>Opisano prawidłowo</td> <td>Opisano prawidłowo</td> </tr> </table>	I etap: 31 (3,8)	I etap: 43 (10,8)	II etap: 30 (5,2)	II etap: 3 (11,5)	III etap: 79 (16,1)	III etap: 4 (18,2)	Opisano prawidłowo	Opisano prawidłowo
I etap: 31 (3,8)	I etap: 43 (10,8)								
II etap: 30 (5,2)	II etap: 3 (11,5)								
III etap: 79 (16,1)	III etap: 4 (18,2)								
Opisano prawidłowo	Opisano prawidłowo								
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>								
Metoda analizy wyników	ITT								
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe								
Ocena w skali Jadad	5/5								
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone i Kanada)								
Sponsor badania	Abbott								

Saurat 2008 (CHAMPION) [114–116]	
Randomizowane badanie porównujące terapię ADA z metotreksatem w terapii łuszczycy plackowatej.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ($\geq 10\%$ BSA zajętej chorobą i $PASI \geq 10$) trwająca ≥ 1 rok; 3. Stabilna łuszczycy przez ≥ 2 mies.; 4. Wskazania do leczenia ogólnoustrojowego lub fototerapii; 5. Aktywna łuszczycy mimo leczenia miejscowego; 6. Nieleczeni wcześniej anty-TNF ani MTX. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nieleczona utajona gruźlica; 2. Istotna klinicznie choroba hematologiczna, nerek lub wątroby albo nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w wywiadzie; 3. Choroba demielinizacyjna, nowotwór lub inne choroby limfoproliferacyjne (inne niż pomyślnie wyleczone przerzutowy płaskokomórkowy lub podstawnokomórkowy rak skóry i/lub rak szyjki macicy); 4. Stan obniżonej odporności.
Oceniane punkty końcowe	

I-rzędowy PK: PASI75

Pozostałe PK: PASI50/90/100, zmiana wyniku PASI, zmiana wyniku DLQI, ocena PGA, ocena bólu w skali VAS, ocena jakości życia w skali EQ-5D, ocena świądu w skali *Psoriasis-Related Pruritus Assessment*, zgony, AEs, wycofanie z badania ogółem, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	MTX	PLC
Liczba pacjentów	108	110	53
Wiek w latach, średnia (SD)	42,9 (12,6)	41,6 (12,0)	40,7 (11,4)
Płeć (M/K) [%]	65/35	66/34	66/34
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	17,9 (10,1)	18,9 (10,2)	18,8 (8,7)

Saurat 2008 (CHAMPION) [114–116]			
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	33,6 (19,9)	32,4 (20,6)	28,4 (16,1)
PASI, średnia (SD)	20,2 (7,5)	19,4 (7,4)	19,2 (6,9)
ŁZS (% pts.)	21	17	21
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ADA 40 mg EOW	MTX	PLC
Interwencje	ADA 80 mg s.c. w 0 tyg., następnie 40 mg EOW od 1 tygodnia + PLC OW doustnie	MTX 7,5–25 mg OW doustnie + PLC s.c w 0 tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1 tygodnia	PLC s.c w 0 tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1 tygodnia + PLC OW doustnie
Kointerwencje	Każdy pacjent otrzymywał kwas foliowy (około 5 mg OW doustnie). Niedozwolone były współistniejące terapie w zakresie leczenia łuszczycy w trakcie badania z wyj. szamponów bez zawartości kortykosteroidów, łagodnych środków zmiękczających skórę i kortykosteroidów o małej mocy miejscowo na skórę dłoni, stóp, twarzy oraz na obszarach podsułtkowych i w pachwinach, pod warunkiem, że nie były stosowane w okresie 24 godz. przed wizytą kontrolną.		
Okres leczenia	16 tyg.		
Okres obserwacji	Skuteczność: 16 tyg. Bezpieczeństwo: 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku		
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i 12 tyg. dla leków biologicznych		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Randomizacja centralna komputerowa (bloki 4-elementowe) w stosunku 2:2:1, ze stratyfikacją (ośrodek), z zastosowaniem IVRS		
Zaślepienie	Podwójne, maskowanie		
Utrata z badania n (%)	4 (3,7) opisano prawidłowo	6 (5,5) opisano prawidłowo	5 (9,4) opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Noninferiority (ADA vs metotreksat) Superiority (ADA vs PLC)		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Europa i Kanada)		
Sponsor badania	Abbott		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Etanercept vs placebo

Bagel 2011 [117]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA w leczeniu objawów łuszczycy plackowatej u pacjentów z zajęcią dodatkowo skórą owłosioną głowy.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat;	1. Łuszczycza grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa;

Bagel 2011 [117]		
2. Stabilna umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10) z zajęciem skóry owłosionej głowy (SSA $\geq 30\%$; PSSI ≥ 15 ;) 3. Wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	2. Znaczące problemy medyczne; 3. Przebyta gruźlica; 4. Nowotwór w przeciagu ostatnich 5 lat.	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: zmiana nasilenia zmian łuszczycowych na skórze głowy w skali <i>Psoriasis Scalp and Severity Index</i> (PSSI)		
Pozostałe PK: PASI50/75/90, ocena PGA, zmiana BSA, zgony, AEs, wycofanie z badania ogółem		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA 50 mg	PLC
Liczba pacjentów	62	62
Wiek w latach, mediana (zakres)	39 (18–71)	42 (18–70)
Płeć (M/K) [%]	53/47	58/42
Okres trwania łuszczycy (lata), mediana (zakres)	17,5 (1–45)	11,9 (1–49)
%BSA zajętej przez chorobę, mediana (zakres)	15,5 (7–85)	15 (10–68)
PASI, mediana (zakres)	15,5 (8–72)	15,2 (10–41)
ŁZS (% pts.)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 50 mg	PLC
Interwencje	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: PLC II etap: ETA 50mg s.c. BIW
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 12 tyg. (faza rozszerzona)	
Okres obserwacji	24 tyg.	
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i fototerapii oraz 12 tyg. dla leków biologicznych	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją (BMI), z użyciem IVRS	
Zaślepienie	Podwójne, taka sama liczba iniekcji	
Utrata z badania n (%)	I etap: bd II etap: 13 (21) Opis niepełny	I etap: bd II etap: 13 (21) Opis niepełny
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a	
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Ameryka Północna)	
Sponsor badania	Amgen Inc	

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Gottlieb 2003 [118]		
Randomizowane badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ETA w porównaniu z PLC w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna, aktywna łuszczycza plackowata; 3. $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; 4. Przynajmniej jedna wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia.	1. Łuszczycza grudkowata, erytromiczna lub krostkowa; 2. Inne choroby skóry; 3. Inne potwierdzone stany chorobowe, które mogłyby zakłócać ocenę skuteczności ETA.	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/75/90, zmiana DLQI, PGA, BSA, AEs, wycofanie z badania, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA 25 mg BIW	PLC
Liczba pacjentów	57	55
Wiek w latach, średnia (zakres)	48,2 (25–72)	46,5 (18–77)
Płeć (M/K) [%]	58/42	67/33
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SE)	23 (1,6)	20 (1,7)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SE)	30 (2,3)	34 (3,0)
PASI, średnia (SE)	17,8 (1,1)	19,5 (1,3)
ŁZS (% pts.)	28	35
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 25 mg BIW	PLC
Interwencje	ETA 25 mg s.c. BIW	PLC
Kointerwencje	Dozwolone kontynuowanie leczenia niektórymi miejscowymi preparatami tj. kortykosteroidami o słabym działaniu oraz szamponami na bazie dziegciu przy zachowaniu stałych dawek do stosowania na skórę głowy, pach i pachwin.	
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	24 tyg.	
Uwagi	PUVA oraz ogólnoustrojowe klasyczne terapie łuszczycy zostały zabronione na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; fototerapia UVB, miejscowe kortykosteroidy, analogi witaminy A lub D były zakazane na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja metodą blokową z równą alokacją do grup	
Zaślepienie	Podwójne, identycznie oznakowane strzykawki	
Utrata z badania n (%)	I etap: 4 (7) w 12 tyg. II etap: 5 (9) w 24 tyg. Opisano prawidłowo	I etap: 15 (27) w 12 tyg. II etap: 28 (51) w 24 tyg. Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	

Gottlieb 2003 [118]	
Metoda analizy wyników	mITT ^a
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (bd)
Sponsor badania	Amgen Inc

a) Do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Gottlieb 2011 (M10-114) [119]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i profilu tolerancji briakinumabu w porównaniu z ETA i PLC w leczeniu przewlekłej, ciężkiej postaci łuszczycy.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna ≥ 2 mies. łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12; PGA ≥ 3); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, ETA; 2. Nadwrażliwość na ETA; 3. Niezdolność do przerywania dotychczasowej terapii. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75, ocena PGA 0 lub 1

Pozostałe PK: PASI90/100, ocena PGA, zmiana wyniku DLQI, zgony, AEs, wycofanie z badania

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ETA 50 mg	PLC	BRIAKINUMAB
Liczba pacjentów	141	68	138
Wiek w latach, średnia (SD)	43,1 (12,5)	44 (13,6)	43,6 (14,3)
Płeć (M/K) [%]	69,5/30,5	69/31	65/35
Okres trwania łuszczycy (lata) średnia (SD)	17,0 (12,7)	19,1 (13,2)	16,1 (12,5)
%BSA zajętej przez chorobę średnia (SD)	24,1 (15,0)	23,8 (15,5)	23,6 (16,6)
PASI, średnia (SD)	19,4 (8,0)	18,5 (6,9)	18,4 (7,2)
ŁZS (% pts.)	23	21	20
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ETA 50 mg	PLC	BRIAKINUMAB
Interwencje	ETA 50 mg s.c BIW do 11. tyg	PLC	200 mg w 0 i 4 tyg., 100 mg w 8 tyg.
Kointerwencje		Bd	
Okres leczenia	12 tyg.		8 tyg.
Okres obserwacji		12 tyg.	
Uwagi		X	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		II A	

Gottlieb 2011 (M10-114) [119]			
Metoda randomizacji	Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1		
Zaślepienie	Podwójne, identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji		
Utrata z badania n (%)	7 (5,0) Opisano prawidłowo	5 (7,3) Opisano prawidłowo	10 (7,0) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (briakinumab względem ETA i PLC)		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Ocena w skali Jadad	4/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
Sponsor badania	Abbott Laboratories		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Kerkhof 2008 [120, 121]	
Randomizowane badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA w porównaniu z PLC w leczeniu łuszczycy plackowatej o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna, umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowatej ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10); 3. Niepowodzenie w leczeniu, przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej/fototerapii. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktywna grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa łuszczycy; 2. Aktywne schorzenia skóry inne niż łuszczycy; 3. Ciężkie infekcje w okresie 1 mies. przed skringiem lub pierwszą wizytą; 4. BMI $> 38 \text{ kg/m}^2$; 5. Wcześniejsze leczenie ETA lub innymi inhibitorami TNF; 6. Stosowanie alefaceptu, efalizumabu, leków anti-CD4 lub diphtheria interleukin -2 fusion protein w okresie ostatnich 6 mies.; 7. Fototerapia UVA i UVB, PUVA, terapia ogólnoustrojowa w łuszczycy, doustne lub pozajelitowe kortykosteroidy w okresie 1 miesiąca przed badaniem; 8. Miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania, miejscowe preparaty zawierające wit. A lub D, ditranol lub inhibitory kalcyneuryny w czasie 2 tyg. przed badaniem.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75

Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana wyniku PASI, zmiana wyniku DLQI, ocena PGA, ocena *Patient's Global Assessment* (ptGA) zgon, AEs, wycofanie z badania

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA 50 mg OW	PLC
Liczba pacjentów	96	46
Wiek w latach, średnia (SD)	45,9 (12,8)	43,6 (12,6)
Płeć (M/K) [%]	62/38	54/46
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	19,3 (11,3)	17,3 (8,2)

Kerkhof 2008 [120, 121]		
%BSA zajętej przez chorobę średnia (SD)	26,5 (15,0)	30,3 (17,8)
PASI, średnia (SD)	21,4 (9,3)	21,0 (8,7)
ŁZS (% pts.)	16	11
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 50 mg OW	PLC
Interwencje	I etap: ETA 50 mg s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: PLC s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW
Kointerwencje	W czasie badania pacjenci mogli stosować miejscowe kortykosteroidy o niskiej do umiarkowanej mocy (z zachowaniem stałej dawki) jedynie na skórę głowy, pach i pachwin.	
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 12 tyg. (faza rozszerzona)	
Okres obserwacji	24 tyg.	
Uwagi	X	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMI^T	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu systemu <i>Clinical Operations Randomization Environment</i> , w stosunku 2:1	
Zaślepienie	Podwójne, brak opisu	
Utrata z badania n(%)	I etap: 6 (6,2) Opisane prawidłowo	I etap: 10 (21,7) Opisane prawidłowo II etap: 4 (3,2)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT ^a	
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	Wyeth Pharmaceuticals	

a) Do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Leonardi 2003 [122–125]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA w terapii łuszczycy plackowatej	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna, aktywna łuszczycza plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego (≥ 10% BSA zajętej przez chorobę, PASI ≥ 10); 3. Przyjęcie co najmniej jednej fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej lub wskazanie do tego rodzaju terapii. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Łuszczycza grudkowata, erytrodemiczna lub krostkowa; 2. Inne schorzenia skóry, które mogłyby zakłócić wyniki badania; 3. Wcześniejsze stosowanie ETA lub innych anti-TNF; 4. Przyjmowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tyg. przed badaniem.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: PASI 75	
Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana wyniku PASI, zmiana wyniku DLQI, ocena PGA, poziom białka CRP, AEs	

Leonardi 2003 [122–125]				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETA 25 mg OW	ETA 25 mg BIW	ETA 50 mg BIW	PLC
Liczba pacjentów	160	162	164	166
Wiek w latach, średnia (SE)	44,4 (0,9)	45,4 (1,0)	44,8 (0,8)	45,6 (1,0)
Płeć (M/K) [%]	74/26	67/33	65/35	63/37
Okres trwania łuszczycy (lata), Średnia (SE)	19,3 (0,9)	18,5 (0,9)	18,6 (0,9)	18,4 (0,9)
%BSA zajętej przez chorobę, Średnia (SE)	27,7 (1,5)	28,5 (1,6)	29,9 (1,6)	28,8 (1,4)
PASI, Średnia (SE)	18,2 (0,7)	18,5 (0,7)	18,4 (0,7)	18,3 (0,6)
ŁZS (% pts.)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETA 25 mg OW	ETA 25 mg BIW	ETA 50 mg BIW	PLC
Interwencje	I etap: ETA 25 mg s.c. OW II etap: ETA	I etap: ETA 25 mg s.c. BIW II etap: ETA	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA	I etap: PLC II etap: ETA 25 mg s.c. BW
Kointerwencje	Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o słabym lub umiarkowanym działaniu na skórę głowy, pach i pachwin (w stałych dawkach).			
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 24 tyg. (faza rozszerzona)			
Okres obserwacji	60 tyg.			
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i PUVA, 24 tyg. dla leków biologicznych			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A			
Metoda randomizacji	Randomizacja centralna metodą bloków permutowanych, równa alokacja do grup			
Zaślepienie	Podwójne; taka sama liczba iniekcji			
Utrata z badania n (%)	I etap: 39/652 (6) II etap: 78/652 (12) Brak szczegółowego opisu			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority (względem PLC)			
Metoda analizy wyników	mITT ^a			
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne			
Ocena w skali Jadad	4/5			
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)			
Sponsor badania	Amgen Inc			
a) Do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.				
Papp 2005 [126–128]				
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej.				

Papp 2005 [126–128]			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Aktywna, stabilna łuszczycza plackowata w stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10); 3. ≥ 1 wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa (lub wskazania do takiej terapii).		1. Przyjmowanie antybiotyków w okresie 1 tyg. przed badaniem; 2. Ciężka infekcja w okresie 4 tyg. przed badaniem; 3. Schorzenia skóry inne niż łuszczycza, które mogłyby zakłócić ocenę skuteczności ETA; 4. Aktywna łuszczycza grudkowata, erythrodermiczna lub krostkowa; 5. Wcześniejsze stosowanie ETA i anty-TNF; 6. Zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana wyniku SF-36, zmiana wyniku PASI, ocena PGA, zmiana wyniku DLQI, AEs, wycofanie z badania, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ETA 25 mg BIW	ETA 50 mg BIW	PLC
Liczba pacjentów	196	194	193
Wiek w latach, średnia (SD)	45,4 (12,0)	45,2 (12,4)	44,8 (11,3)
Płeć (M/K) [%]	65/35	67/33	64/36
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	22,2	19,9	19,4
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	28,6 (18,0)	28,8 (17,2)	26,7 (17,0)
PASI, średnia (SD)	19,1 (8,2)	19,5 (8,8)	18,6 (8,6)
ŁZS (% pts.)	28	26	26
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ETA 25 mg BIW	ETA 50 mg BIW	PLC
Interwencje	I etap: ETA 25 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: PLC s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW
Kointerwencje	Dozwolone było stosowanie terapii miejscowej kortykosteroidami o umiarkowanej sile na skórę głowy, pach lub pachwin; preparaty z dziegciu		
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 12 tyg. (faza rozszerzona)		
Okres obserwacji	24 tyg.		
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i PUVA		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie)		
Zaślepienie	Podwójne, identycznie wyglądające strzykawki, taka sama liczba iniekcji		
Utrata z badania n (%)	I etap: 5 (2,5) II etap: 6 (3,1) Opisane prawidłowo	I etap: 4 (2,1) II etap: 5 (2,6) Opisane prawidłowo	I etap: 15 (7,8) II etap: 10 (5,6) Opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

Papp 2005 [126–128]	
Metoda analizy wyników	mITT ^a
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa Zachodnia)
Sponsor badania	Amgen Inc

a) Do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Strober 2011 (M10-315) [129]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i profilu tolerancji briakinumabu w porównaniu z ETA i PLC w leczeniu łuszczycy.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna ≥ 2 mies. łuszczycza plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12; PGA ≥ 3); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, etanerceptem; 2. Nadwrażliwość na etanercept; 3. Niezdolność do przerwania dotychczasowej terapii |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75, ocena PGA 0 lub 1

Pozostałe PK: czas do osiągnięcia PASI75, PASI90/100, zmiana wyniku DLQI, zgony, AEs, wycofanie z badania

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ETA 50 mg	PLC	BRIAKINUMAB
Liczba pacjentów	139	72	139
Wiek w latach, średnia (SD)	45,2 (14,8)	45 (13,9)	44,9 (12,9)
Płeć (M/K) [%]	61/39	64/36	67/33
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	15,2 (12,1)	15,5 (11,7)	16,3 (12,0)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	24,7 (13,9)	22,1 (13,4)	24,9 (17,8)
PASI, średnia (SD)	18,5 (6,0)	18,3 (6,4)	19,4 (7,9)
ŁZS (% pts.)	33	21	24
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ETA 50 mg	PLC	BRIAKINUMAB
Interwencje	ETA 50 mg s.c BIW do 11. tyg.	PLC	200 mg w 0 i 4 tyg., 100 mg w 8 tyg.
Kointerwencje		Bd	
Okres leczenia	12 tyg.		8 tyg.
Okres obserwacji		12 tyg.	
Uwagi		X	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		II A	

Strober 2011 (M10-315) [129]			
Metoda randomizacji	Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1		
Zaślepienie	Podwójne, iniekcje w tym samym czasie		
Utrata z badania n (%)	12 (8,6) Opisane prawidłowo	6 (8,3) Opisane prawidłowo	8 (5,8) Opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (briakinumab względem ETA i PLC)		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Ocena w skali Jadad	4/5		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
Sponsor badania	Abbott Laboratories		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

Tyring 2006 [130, 131]		
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii ETA w porównaniu do PLC w leczeniu łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna łuszczycza plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10); 3. Przynajmniej jedna wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa (a bo wskazania do tego rodzaju terapii). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba psychiczna w wywiadzie; 2. Schorzenia skóry inne niż łuszczycza; 3. Aktywna grudkowata, erytrodermiczna, lub krostkowa łuszczycza; 4. Terapia ETA lub innymi lekami biologicznymi; 5. Zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI75		
Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana wyniku PASI, zmiana wyniku DLQI, ocena funkcjonalności w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness, Therapy Fatigue</i> (FACIT-F), ocena nasilenia zmian depresyjnych w skali <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI) oraz <i>Hamilton scale for Depression</i> (Ham-D), zgony, AEs, wycofanie z badania		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA 50 mg BIW	PLC
Liczba pacjentów	311	307
Wiek w latach, średnia (SD)	45,8 (12,8)	45,6 (12,1)
Płeć (M/K) [%]	65/35	70/30
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	20,1 (12,3)	19,7 (11,4)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	27,2 (18,2)	27,2 (17,2)
PASI, średnia (SD)	18,3 (7,6)	18,1 (7,4)
ŁZS (% pts.)	35	33
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 50 mg BIW	PLC

Tyring 2006 [130, 131]		
Interwencje	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 50 mg s.c. BIW	I etap: PLC II etap: ETA 50 mg s.c. BIW
Kointerwencje	Dozwolone było miejscowe stosowanie kortykosteroidów na skórę głowy, pach i pachwin o nie większej niż umiarkowanej sile działania.	
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 84 tyg. (faza rozszerzona)	
Okres obserwacji	96 tyg.	
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i PUVA	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie) przy użyciu IVRS	
Zaślepienie	Podwójne, identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji	
Utrata z badania n (%)	I etap: 6 (1,9) II etap: 71 (23,3) Opisano prawidłowo	I etap: 15 (4,9) II etap: 56 (19,5) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone i Kanada)	
Sponsor badania	Amgen Inc. & Wyeth	

Infliksimab vs placebo

Chaudhari 2001 [132, 133]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa INF w monoterapii pacjentów z łuszczycą plackowatą.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ≥ 6 mies.; 3. $\geq 5\%$ BSA zajętej przez chorobę; 4. Dobry ogólny stan zdrowia; 5. Niepowodzenie leczenia kortykosteroidami. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia miejscowa 14 dni przed badaniem lub terapia ogólnoustrojowa 28 dni przed badaniem; 2. Leczenie inhibitorami TNF lub innymi białkami fuzyjnymi otrzymywanymi drogą inżynierii biologicznej lub lekami immunobiologicznymi; 3. Seropozytywność HIV, WZW typu B lub C; 4. Nadużywanie substancji psychoaktywnych (a alkohol, narkotyki); 5. Przebyte ciężkie infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ciągu 3 mies. przed badaniem; 6. Aktywna gruźlica w wywiadzie w ciągu 3 lat poprzedzających badanie; 7. Nowotwór w wywiadzie w ciągu 5 lat poprzedzających badanie 8. Limfadenopatia albo powiększenie śledziony; 9. Istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
Oceniane punkty końcowe	

Chaudhari 2001 [132, 133]

I-rzędowy PK: ocena PGA

Pozostałe PK: PASI50/75, zmiana wyniku PASI, AEs, wycofanie z badania

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	PLC
Liczba pacjentów	11	11	11
Wiek w latach, średnia (SD)	51 (14)	35 (11)	45 (12)
Płeć (M/K) [%]	63/37	72/28	72/28
Okres trwania łuszczycy (lata)	bd	bd	bd
%BSA zajętej przez chorobę	bd	bd	bd
PASI, średnia (SD)	22,1 (11,5)	26,6 (10,3)	20,3 (5,5)
ŁZS (% pts.)	bd	bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	PLC
Interwencje	I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja	I etap: INF 10 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja	I etap: PLC i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja
Kointerwencje	Pacjenci mogli stosować substancje zmiękcżające i szampony z dziegciem lub salicylowe		
Okres leczenia	I etap: 6 tyg. (faza podstawowa) II etap: 20 tyg. (faza rozszerzona)		
Okres obserwacji	I etap: 10 tyg. II etap: 16 tyg.		
Uwagi	Po 10 tyg. pacjenci zostali przydzieleni do grup w fazie niezaślepienia w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1 przy zastosowaniu metody permutowanych bloków		
Zaślepienie	Podwójne; leki dostarczone w identycznych fio kach		
Utrata z badania n (%)	1 (9) Opisano prawidłowo	1 (9) Opisano prawidłowo	1 (9) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	ITT		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Lokalizacja badania	jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)		
Sponsor badania	Centocor Inc and a COSAT grant		

Gottlieb 2004 [134, 135]

Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INF w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy.

Gottlieb 2004 [134, 135]			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Łuszczyca plackowata ≥ 6 mies.; 3. Wcześniejsze stosowanie PUVA lub innej terapii ogólnoustrojowej; 4. PASI ≥ 12 ; 5. $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; 6. Ciężka postać choroby.		1. Łuszczyca inna niż plackowata; 2. Przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie; 3. Poważna infekcja w ciągu 2 mies. przed włączeniem do badania; 4. Gruźlica (utajona lub aktywna); 5. Choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie; 6. Nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawniokomórkowy rak skóry).	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75			
Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana wyniku DLQI, ocena PGA, czas do nawrotu choroby, AEs, wycofanie z badania ogółem			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INF 3 mg/kg	INF 5 mg/kg	PLC
Liczba pacjentów	99	99	51
Wiek w latach, mediana (IQR)	45 (37–55)	44 (34–53)	45 (30–52)
Płeć (M/K) [%]	72/28	74/26	61/39
Okres trwania łuszczycy (lata), mediana (IQR)	18 (12–24)	16 (10–25)	16 (6–22)
%BSA zajętej przez chorobę, mediana (IQR)	29 (18–45)	25 (20–40)	26 (19–51)
PASI, mediana (IQR)	20 (15–26)	20 (14–28)	18 (15–27)
ŁZS (% pts.)	32	29	33
Interwencja i komparator			
Schemat badania	INF 3 mg/kg	INF 5 mg/kg	PLC
Interwencje	INF 3 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg.	INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg.	PLC i.v. w 0. 2. i 6. tyg.
Kointerwencje	Emolienty, szampony zawierające dziegdziec lub kwas salicylowy		
Okres leczenia	6 tyg. (w 26. tygodniu pacjenci z PGA ≥ 3 otrzymali pojedynczą, równą dawkę inicjującą, dawkę INF)		
Okres obserwacji	30 tyg.		
Uwagi	Wszystkie terapie ogólnoustrojowe oraz fototerapię zostały wstrzymane na miesiąc przed rozpoczęciem badania. Leczenie miejscowe było zabronione na 2 tyg. przed rozpoczęciem i w trakcie badania (wyj. patrz kointerwencje)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji	Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją (ośrodek); przy zastosowaniu adaptacyjnej alokacji do grup		
Zaślepienie	Podwójne; INF i PLC podawane w takiej samej formie, infuzje przygotowywane przez niezależny personel		
Utrata z badania n (%)	30 (30,3) Opisano prawidłowo	18 (18) Opisano prawidłowo	37 (73) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		

Gottlieb 2004 [134, 135]	
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Centocor Inc.

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Menter 2007 (EXPRESS 2) [136, 137]
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa INF w terapii ciągłej lub doraźnej u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata; 2. Wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej; 3. PASI ≥ 12 , $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę.	1. Przebyte ciężkie infekcje lub choroby limfoproliferacyjne; 2. Aktywna gruźlica; 3. Terapia INF w przeszłości.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75

Pozostałe PK: PASI90, zmiana wyniku DLQI, zmiana wyniku SF-36, ocena PGA, zgony, AEs, wycofanie z badania

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	INF 3 mg/kg	INF 5 mg/kg	PLC
Liczba pacjentów	313	314	208
Wiek w latach, średnia (SD)	43,4 (12,6)	44,5 (13,0)	44,4 (12,5)
Płeć (M/K) [%]	66/34	65/35	69/31
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	18,1 (11,8)	19,1 (11,7)	17,8 (10,8)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	28,0 (16,3)	28,7 (16,4)	28,4 (17,6)
PASI- średnia (SD)	20,1 (7,9)	20,4 (7,5)	19,8 (7,7)
ŁZS (% pts.)	28	28	26

Interwencja i komparator

Schemat badania	INF 3 mg/kg	INF 5 mg/kg	PLC
Interwencje	I etap: INF 3 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF 3mg/kg co 8 tyg. lub wg potrzeb	I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF 5mg/kg co 8 tyg. lub wg potrzeb	I etap: PLC II etap: INF 5mg/kg mc w 16. 18. i 22. tyg., następnie co 8 tyg.
Kointerwencje	Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o słabym działaniu po upływie 10 tyg. badania. Dozwolone były niesteroidowe leki przeciwzapalne.		
Okres leczenia	I etap: 6 tyg. (faza podstawowa) II etap: 40 tyg. (faza rozszerzona)		
Okres obserwacji	50 tyg.		
Uwagi	X		

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A
--------------------------------	------

Menter 2007 (EXPRESS 2) [136, 137]			
Metoda randomizacji	Randomizacja metodą minimalizacji ze stratyfikacją (ośrodek) przy użyciu IVRS		
Zaślepienie	Podwójne; brak opisanej metody		
Utrata z badania n (%)	I etap: 21 (6,7) II etap: 87 (29,4) Opisano prawidłowo	I etap: 17 (5) II etap: 69 (23,1) Opisano prawidłowo	I etap: 24 (12) II etap: 34 (18,6) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe		
Ocena w skali Jadad	4/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Europa, Kanada)		
Sponsor badania	(Centocor, Inc. & Schering-Plough)		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Reich 2005 (EXPRESS) [138–140]		
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii ciągłej z użyciem INF u pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza terapia INF lub innymi anty-TNF; 2. Ryzyko poważnych infekcji lub ciężkie infekcje; 3. Choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI 75		
Pozostałe PK: PASI50/90/100, zmiana wyniku PASI i NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), zmiana wyniku DLQI, zmiana wyniku EQ-5D, zmiana wyniku FACIT-F, zmiana wyniku SF-36, ocena produktywności, AEs, wycofanie z badania		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	PLC
Liczba pacjentów	301	77
Wiek w latach, średnia (SD)	42,6 (11,7)	43,8 (12,6)
Płeć (M/K) [%]	69/31	79/21
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	19,1 (11,0)	17,3 (11,1)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	34,1 (19,0)	33,5 (17,5)
PASI: średnia (SD)	22,9 (9,3)	22,8 (8,7)
ŁZS (% pts.)	31	29
Interwencja i komparator		
Schemat badania	INF	PLC
Interwencje	I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: następnie co 8 tyg. do 46 tyg.	I etap: PLC w 0. 2. 6. 14. i 22. tyg., II etap: INF 5 mg/kg mc w tyg. 24. 26. 30. do 46 tyg.
Kointerwencje	Po upływie 10 tyg. badania pacjenci mogli stosować miejscowo 2,5% hydrokortyzonu (lub jego ekwiwalent) na skórę twarzy lub/i pachwin.	

Reich 2005 (EXPRESS) [138–140]		
Okres leczenia	I etap: 24 tyg. (faza podstawowa) II etap: 22 tyg. (faza rozszerzona)	
Okres obserwacji	50 tyg.	
Uwagi	Terapie ogólnoustrojowe i fototerapia musiały zostać przerwane na miesiąc, natomiast terapia miejscowa na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Metoda randomizacji	Randomizacja metodą minimalizacji w stosunku 4:1 ze stratyfikacją (ośrodek); przy użyciu IVRS	
Zaślepienie	Podwójne; brak szczegółowego opisu	
Utrata z badania (%)	I etap: 32 (11) II etap: 30 (11,3) Opisano prawidłowo	I etap: 9 (12) II etap: 7 (10,3) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Europa i Kanada)	
Sponsor badania	Centocor Inc.	

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Torii 2010 [141]		
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa INF w populacji japońskich pacjentów z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z łuszczycą plackowatą oraz pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów wymagający terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; Czas trwania łuszczycy ≥ 6 mies.; Łuszczycza umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12 i 10% BSA). 	<ol style="list-style-type: none"> Ryzyko wystąpienia ciężkiej infekcji obecnie lub w wywiadzie; Choroba limfoproliferacyjna; Aktywna gruźlica. 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/90, PGA, NAPSI, DLQI, zmiana w ocenie bólu, AEs, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych, objawy czynności życiowych.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	PLC
Liczba pacjentów	35	19
Wiek w latach, średnia (SD)	46,9 (13,0)	43,3 (12,3)
Płeć (M/K) [%]	63/37	74/26
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	14,2 (8,9)	11,1 (6,5)
%BSA zajętej przez chorobę,	45,6 (21,4)	50,2 (27,3)

Torii 2010 [141]		
średnia (SD)		
PASI, średnia (SD)	31,9 (12,8)	33,1 (15,6)
ŁZS (% pts.)	9	16
Interwencja i komparator		
Schemat badania	INF	PLC
Interwencje	I etap: INF 5 mg/kg s.c w tyg. 0, 2 i 6 II etap: INF 5 mg/kg s.c co 8 tyg. od 14–62 tyg.	I etap: PLC II etap: INF 5 mg/kg s.c w 16, 18, 22 tyg. i następnie co 8 tyg. do 62 tyg.
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie łagodnych preparatów do leczenia miejscowego stosowanych w okolicach głowy, twarzy, pachwin.	
Okres leczenia	I etap: 14 tyg. (faza podstawowa) II etap: 64 tyg. (faza rozszerzona badania)	
Okres obserwacji	78 tyg.	
Uwagi	Standardowa terapia wstrzymana na 4 tygodnie przed włączeniem do badania a terapia zewnętrzna 2 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	Randomizacja z użyciem dynamicznej metody alokacji w stosunku 2:1	
Zaślepienie	Podwójne, taki sam sposób podania interwencji i placebo	
Utrata z badania n (%)	I etap: 3 (9) II etap: 4 (13) Opisane prawidłowo	I etap: 4 (21) II etap: 3 (20) Opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	bd	
Yang 2012 [142, 143]		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INF w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej w populacji chińskiej.		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–65 lat; waga ≤80 kg; 2. Stabilna łuszczycą plackowatą o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥12), diagnoza min. 6 miesięcy przed skринingiem; 3. Niepowodzenie wcześniejszej terapii (cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną). 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Inna postać łuszczycy niż plackowata; 2. Przewlekła choroba infekcyjna lub zakażenie oportunistyczne w wywiadzie; 3. Ciężka infekcja w okresie 2 miesięcy przed skринingiem; 4. Aktywna lub utajona gruźlica; 5. Choroba limfoproliferacyjna w historii, nowotwór złośliwy aktywny lub w historii; 6. Pacjenci wcześniej leczeni lekami biologicznymi.
Oceniane punkty końcowe		

Yang 2012 [142, 143]

I-rzędowy PK: PASI75

Pozostałe PK: zmiana wyniku DLQI, ocena PGA, PASI50/90/100, AEs, SAEs, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	PLC
Liczba pacjentów	84	45
Wiek w latach, średnia (SD)	39,4 (12,3)	40,1 (11,1)
Płeć (M/K) [%]	71/29	78/22
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	16,0 (10,8)	16,0 (8,9)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	bd	bd
PASI, średnia (SD)	23,9 (10,7)	25,3 (12,7)
ŁZS (% pts.)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	INF	PLC
Interwencje	I etap: INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg. II etap: PLC i.v. w 10. i 12. tyg. INF 5 mg/kg i.v. w 14. tyg. PLC i.v. w 16. tyg. INF 5 mg/kg w 22. tyg.	I etap: PLC i.v. w 0., 2. i 6. tyg. II etap: INF 5 mg/kg i.v. w 10. i 12. tyg. PLC i.v. w 14. tyg. INF 5 mg/kg i.v. w 16. tyg. PLC i.v. w 22. tyg.
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	I etap: 10 tyg. II etap: 12 tyg.	
Okres obserwacji	26 tyg.	
Uwagi	x	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja do grup w stosunku 2:1; brak opisu metody	
Zaślepienie	Podwójne; pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie.	
Utrata z badania n (%)	I etap: 1 (1,2) II etap: 9 (10,8) Opisano prawidłowo	I etap: 1 (2,2) II etap: 4 (9,1) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Chiny)	
Sponsor badania	Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.	

Ustekinumab vs placebo

Igarashi 2012 [144–146]			
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa UST w populacji japońskiej, wśród pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 20 lat; 2. Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy ≥ 6 msc.; 3. $\geq 10\%$ BSA; 4. PASI ≥ 12 ; 5. Kwalifikują się do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.		1. Postać łuszczycy inna niż plackowata; 2. Pojawienie się łuszczycy lub zaostrzenie objawów w związku z leczeniem β -blokerami, antagonistami wapnia lub produktami litu; 3. Inna aktywna choroba skórna; 4. Fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania; 5. Terapia miejscowa 2 tyg. przed włączeniem do badania; 6. Infekcje oportunistyczne; 7. Ciężkie infekcje lub nowotwór złośliwy; 8. Aktywna lub uśpiona gruźlica obecnie lub w wywiadzie.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/90, zmiana PASI, PGA, zmiana DLQI, NAPSI, ból stawów w skali VAS, zmiana SF-36, ocena niesprawności <i>Psoriasis Disability Score</i> (PDI), AEs, utrata z badania, nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Liczba pacjentów	64	62	32
Wiek w latach, średnia (SD)	46,6 (12,5)	46,8 (12,8)	48,5 (12,7)
Płeć (M/K) [%]	83/17	76/24	84/16
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	15,8 (8,2)	17,3 (10,7)	16,0 (11,2)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	47,0 (23,7)	46,6 (19,7)	49,8 (22,5)
PASI, średnia (SD)	30,1 (12,9)	28,7 (11,2)	30,3 (11,8)
ŁZS (% pts.)	9	11	3
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Interwencje	I etap: UST 45 mg s.c. w 0 i 4 tyg. II etap: UST 45 mg s.c. co 12 tyg.	I etap: UST 90 mg s.c. w 0 i 4 tyg. II etap: UST 90 s.c. mg co 12 tyg.	I etap: PLC przez 12 tyg II etap: UST 45 mg s.c. w 12 i 16 tyg. następnie co 12 tyg. lub UST 90 mg s.c. w 12 i 16 tyg. następnie co 12 tyg.
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	I etap: 4 tyg. (faza podstawowa) II etap: 12–64 tyg. (faza rozszerzona)		
Okres obserwacji	72 tyg.		
Uwagi	W grupie PLC pacjenci przyjmują placebo przez 12 tyg., następnie zostają przydzieleni do dwóch grup: UST 45 mg i UST 90 mg i kontynuują terapię do 64 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	bd		

Igarashi 2012 [144–146]			
Zaślepienie		Podwójne	
Utrata z badania n (%)	I etap: 0 II etap: 6 (9) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 4 (6) II etap: 4 (7) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 4 (13) II etap: 3 (9) Przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa		Superiority	
Metoda analizy wyników		mITT ^a	
Ukrycie kodu randomizacji		bd	
Ocena w skali Jadad		3/5	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania		Janssen Pharmaceuticals	

c) Do analizy skuteczności włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz odbyli co najmniej jedną wizytę kontrolną; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Leonardi 2008 (PHOENIX 1) [147, 148]	
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności UST w porównaniu z PLC u pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą plackowatą.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Łuszczycy inna niż plackowata; 2. Przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie; 3. Nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawniokomórkowy rak skóry); 4. Gruźlica (utajona lub aktywna); 5. Przyjmowanie substancji oddziałujących specyficznie z IL-12 lub IL-23; 6. Przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 mies.; 7. Terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 8. Terapia miejscowa 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI 75

Pozostałe PK: PASI50/90/100, zmiana PASI, czas do nawrotu choroby, ocena PGA, ocena DLQI, ocena SF-36, AEs, przerwanie leczenia ogółem.

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Liczba pacjentów	255	256	255
Wiek w latach, średnia (SD)	44,8 (12,5)	46,2 (11,3)	44,8 (11,3)
Płeć (M/K) [%]	69/31	68/32	72/28
Okres trwania łuszczycy (lata): średnia (SD)	19,7 (11,7)	19,6 (11,1)	20,4 (11,7)

Leonardi 2008 (PHOENIX 1) [147, 148]			
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	27,2 (17,5)	25,2 (15,0)	27,7 (17,4)
PASI, średnia (SD)	20,5 (8,6)	19,7 (7,6)	20,1 (8,6)
ŁZS (% pts.)	29	37	35
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Interwencje	I etap: UST 45 mg i.v. w 0. 4. i co 12 tyg. II etap: UST 45 mg i.v. co 12 tyg. III etap: pts z PASI \geq 75% ponowna randomizacja: a) UST 45mg i.v. co 12 tyg. b) PLC do utraty efektu, później UST 45 mg co 12 tyg.	I etap: UST 90 mg i.v. w 0. 4. i co 12 tyg. II etap: UST 90 mg i.v. co 12 tyg. III etap: pts z PASI \geq 75% ponowna randomizacja: a) UST 90 mg i.v. co 12 tyg. b) PLC do utraty efektu, później UST 90 mg co 12 tyg.	I etap: PLC w 0. 4. tyg. II etap: i.v. w 12. 16 tyg. i co 12 tyg. a) UST 45mg b) UST 90mg III etap: PLC do utraty efektu, później kontynuacja dawki z etapu II - co 12 tyg. a) UST 45mg b) UST 90mg
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	I etap: 4 tyg. (etap podstawowy) II etap: 28 tyg. III etap: do 244 tyg.		
Okres obserwacji	I etap: 12 tyg. II etap: 28 tyg. III etap: do 264 tyg.		
Uwagi	Pacjenci z PASI<50 w 28 tyg. zostali wyłączeni z badania, pacjenci z PASI50 do <75 w tyg. 28 oraz 40 otrzymywali dawkę leku co 8 tyg., a z PASI \geq 75 co 12 tyg. Pacjenci z grupy 1 i 2 z wyn kiem PASI \geq 75 byli ponownie randomizowani i otrzymywali lek w dawce z I etapu lub placebo. Utrata efektu po PLC była stwierdzana kiedy wynik PASI pacjentów zmniejszył się co najmniej o 50%.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1 metodą minimalizacji przy IVRS		
Zaślepienie	Podwójne; taka sama liczba iniekcji		
Utrata z badania n (%)	I etap: 1 (0,4) II etap: 38 (15,1) IIIa etap: 4 (5,5) IIIb etap: 0 (0) opisano prawidłowo	I etap: 10 (4) II etap: 19 (7,7) IIIa etap: 2 (2,3) IIIb etap: 5 (5,9) opisano prawidłowo	I etap: 12 (4,7) IIa etap: 11 (8,9) IIb etap: 5 (4,2) IIIa etap: 1 (1,5) IIIb etap: 3 (3,3) opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (USA, Kanada, Belgia)		
Sponsor badania	Centocor Inc.		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Papp 2008 (PHOENIX-2) [149, 150]			
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny oceniające skuteczności i bezpieczeństwa UST w leczeniu łuszczycy.			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.		1. Łuszczycy inna niż plackowata; 2. Przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie; 3. Nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawniokomórkowy rak skóry); 4. Gruźlica (utajona lub aktywna); 5. Przyjmowanie substancji oddziałujących specyficznie z IL-12 lub IL-23; 6. Przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 mies.; 7. Terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 8. Terapia miejscowa 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI50/90/100, zmiana PASI, ocena PGA, ocena DLQI, ocena nasilenia lęku i depresji w skali <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS), AEs, utrata z badania			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Liczba pacjentów	409	411	410
Wiek w latach, średnia (SD)	45,1 (12,1)	46,6 (12,1)	47 (12,5)
Płeć (M/K) [%]	69/31	67/33	69/31
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	19,3 (11,7)	20,3 (12,3)	20,8 (12,2)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	25,9 (15,5)	27,1 (17,4)	26,1 (17,4)
PASI, średnia (SD)	19,4 (6,8)	20,1 (7,5)	19,4 (7,5)
ŁZS (% pts.)	26	23	26
Interwencja i komparator			
Schemat badania	UST 45 mg	UST 90 mg	PLC
Interwencje	I etap: UST 45 mg i.v. w 0. 4. i co 12 tyg. II etap: UST 45 mg i.v. co 12 tyg. III etap: pts z PASI50-75% ponowna randomizacja: a) UST 45mg i.v. co 8 tyg. b) UST 45mg i.v. co 12 tyg.	I etap: UST 90 mg i.v. w 0. 4. i co 12 tyg. II etap: UST 90 mg i.v. co 12 tyg. III etap: pts z PASI50-75% ponowna randomizacja: a) UST 90 mg i.v. co 8 tyg. b) UST 90 mg i.v. co 12 tyg.	I etap: PLC w 0. 4. tyg. II etap: i.v. w 12. 16 tyg. i co 12 tyg. a) UST 45mg b) UST 90mg III etap: kontynuacja etapu II
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	I etap: 4 tyg. (etap podstawowy) II etap: 16 tyg. III etap: do 244 tyg.		
Okres obserwacji	I etap: 12 tyg. II etap: 16 tyg. III etap: do 264 tyg.		
Uwagi	Pacjenci z PASI<50 w 28 tyg. zostali wyłączeni z badania, pacjenci z PASI50 do <75 w tyg. 28 byli ponownie randomizowani i otrzymywali lek co 8 lub 12 tyg. Pacjenci z PASI ≥ 75 kontynuowali leczenie z dawką leku co 12 tyg. Pacjenci którym najpierw podawano placebo od tyg. 28 otrzymywali dawkę co 8 tyg.		

Papp 2008 (PHOENIX-2) [149, 150]			
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją (ośrodek, masa ciała, wcześniejsze leczenie); przy użyciu IVRS		
Zasłepienie	Podwójne, brak szczegółowego opisu		
Utrata z badania n (%)	I etap: 6 (1,5) II etap: 37 (9,0) IIIa etap: 3 (6,7) IIIb etap: 2 (4,3) Opisano prawidłowo	I etap: 9 (2,2) II etap: 32 (9,0) IIIa etap: 1 (3,1) IIIb etap: 1 (3,0) Opisano prawidłowo	I etap: 18 (4,4) IIa etap: 17 (8,7) IIb etap: 22 (11,2) IIIa etap: 0 (0) IIIb etap: 1 (3,0) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a		
Ukrycie kodu randomizacji	prawidłowe		
Ocena w skali Jadad	4/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Północna)		
Sponsor badania	Centocor Inc.		

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Tsai 2011 (PEARL) [151]	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa UST w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej w populacji azjatyckiej	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 20 lat; 2. Pacjenci pochodzący z Korei lub Tajwanu; 3. Łuszczycza plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12), kwalifikowana do leczenia systemowego lub fototerapii. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie biologiczne w ciągu 3 miesięcy przed skringiem, terapia systemowa lub fototerapia w ciągu 4 tyg. przed skringiem lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed skringiem; 2. Nieleczona gruźlica utajona; 3. Przewlekła/nawracająca choroba infekcyjna lub nowotwór złośliwy w historii.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: PASI75	
Pozostałe PK: PASI50/90/100, ocena PGA, zmiana wyniku DLQI, AEs, SAEs, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych	

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST 45 mg	PLC
Liczba pacjentów	61	60
Wiek w latach, średnia (SD)	40,9 (12,7)	40,4 (10,1)
Płeć (M/K) [%]	82/18	88/12
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	11,9 (7,5)	13,9 (7,3)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	41,8 (24,4)	35,8 (21,4)
PASI, średnia (SD)	25,2 (11,9)	22,9 (8,6)

Tsai 2011 (PEARL) [151]		
ŁZS (% pts.)	16	12
Interwencja i komparator		
Schemat badania	UST 45 mg	PLC
Interwencje	I etap: UST 45 mg s.c. w 0., 4. tyg. II etap: PLC w 12. tyg. UST 45 mg s.c. w 16. tyg.	I etap: PLC w 0. i 4. tyg. II etap: UST 45 mg s.c. w 12. i 16. tyg.
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	I etap: 4 tyg. II etap: 4 tyg.	
Okres obserwacji	I etap: 12 tyg. II etap: 20 tyg.	
Uwagi	Zabronione zostało leczenie łuszczycy terapią biologiczną na 3 miesiące przed skringiem, terapia systemowa lub fototerapia na 4 tyg. przed skringiem, a leczenie miejscowe na 2 tyg. przed skringiem;	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja metodą minimalizacji w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (ośrodek i masa ciała pacjenta), z zastosowaniem IVRS	
Zaślepienie	Podwójne, pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie	
Utrata z badania n (%)	I etap: 4 (6,6) II etap: 1 (1,8)	I etap: 5 (8,3) II etap: 0 (0)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	tak	tak
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Korea i Tajwan)	
Sponsor badania	Centocor, Inc.	
Zhu 2013 (LOTUS) [152–154]		
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa UST w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w Chinach.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli, pochodzenie chińskie; 2. Łuszczycy plackowata zdiagnozowana ≥ 6 msc. przed włączeniem do badania; 3. ≥ 10 % BSA; 4. ≥ 12 PASI; 5. Kwalifikują się do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej (zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Łuszczycy innego typu niż plackowata; 2. Łuszczycy wywołana lekami; 3. Leczenie którymkolwiek z badanych leków na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 4. Leczenie terapią biologiczną w ostatnich 3 miesiącach; 5. Infekcja HIV, HBV, HCV lub kiłką. 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI75		
Pozostałe PK: ocena PGA, DLQI, AEs, SAEs		

Zhu 2013 (LOTUS) [152–154]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST 45 mg	PLC
Liczba pacjentów	160	162
Wiek w latach, średnia (SD)	40,1 (12,36)	39,2 (12,21)
Płeć (M/K) [%]	78/22	76/24
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	14,6 (8,9)	14,2 (8,6)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	35,1 (18,5)	35,1 (19,6)
PASI, średnia (SD)	23,2 (9,5)	22,7 (9,5)
ŁZS (% pts.)	9	9
Interwencja i komparator		
Schemat badania	UST 45 mg	PLC
Interwencje	I etap: UST 45 mg s.c. w 0, 4 II etap: PLC s.c w 12 tyg. i UST 45 mg s.c 16 tyg.	I etap: PLC s.c. w 0 i 4 tyg. następnie II etap: UST 45 mg. s.c. w 12 i 16 tyg.
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	I etap: 4 tyg. II etap: 4 tyg.	
Okres obserwacji	Skuteczność (I etap) : 12 tyg. Skuteczność (II etap): 28 tyg. Bezpieczeństwo: 36 tyg.	
Uwagi	X	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	bd	
Zaślepienie	Podwójne; nie opisano	
Utrata z badania n (%)	I etap: 3 (2) II etap: 2 (1) Przyczyny opisane prawidłowo	I etap: 3 (2) II etap: 1 (<1) Przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)	
Sponsor badania	Centocor Inc.	

Ustekinumab vs etanercept

Griffiths 2010 (ACCEPT) [156]			
Randomizowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności UST oraz ETA w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12 ; PGA ≥ 3); 3. Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. 4. Brak skuteczności, uczulenie lub inne przeciwwskazania na co najmniej jeden z konwencjonalnych leków stosowanych w terapii łuszczycy (metotreksat, cyklosporyna, psolaren+UVA)		1. Łuszczycy inna niż plackowata; 2. Przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie; 3. Nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawnokomórkowy rak skóry); 4. Przyjmowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 4 tygodni lub 5 czasów półtrwania leku (w zależności co trwa dłużej), 5. Wcześniejsze leczenie ETA lub UST	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: PASI75 Pozostałe PK: PASI90, ocena PGA, czas do nawrotu choroby, AEs, przerwanie leczenia, nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ETA 50 mg	UST 45 mg	UST 90 mg
Liczba pacjentów	347	209	347
Wiek w latach, średnia (SD)	45,7 (13,4)	45,1 (12,6)	44,8 (12,3)
Płeć (M/K) [%]	71/29	64/36	67/33
Okres trwania łuszczycy (lata): średnia (SD)	18,8 (12,1)	18,9 (11,8)	18,7 (11,8)
%BSA zajętej przez chorobę średnia (SD)	23,8 (13,9)	26,7 (17,8)	26,1 (17,6)
PASI, średnia (SD)	18,6 (6,2)	20,5 (9,2)	19,9 (8,4)
ŁZS (% pts.)	27	30	27
Interwencja i komparator			
Schemat badania	ETA 50 mg	UST 45 mg	UST 90 mg
Interwencje	I etap: ETA 50mg s.c. BIW II etap: UST 90mg i.v.	I etap: UST 45mg i.v. w 0. 4. tyg. II etap: UST 45mg i.v. w 16 tyg.	I etap: UST 90mg i.v. w 0. 4. tyg. II etap: UST 90mg i.v. w 16 tyg.
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 4 tyg. III etap: 28 tyg.		
Okres obserwacji	64 tyg.		
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla klasycznej terapii ogólnoustrojowej i 12 tyg. dla leków biologicznych. Pacjenci otrzymujący ETA z oceną PGA ≥ 3 w 12 tyg. leczenia otrzymywali 90mg UST w 16. 20 tyg. Pacjenci, otrzymujący UST z oceną PGA ≥ 3 w 12 tygodniu, otrzymywali dodatkową, ostatnią dawkę UST w 16 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		

Griffiths 2010 (ACCEPT) [156]			
Metoda randomizacji	Randomizacja do grup w stosunku 3:5:5 ze stratyfikacją (masa ciała); przy zastosowaniu adaptacyjnej alokacji do grup		
Zaślepienie	Brak; pacjenci zaślepieni co do dawkowania		
Utrata z badania n (%)	I etap: 6 (1,5) II etap: 37 (9,0) IIIa etap: 3 (6,7) IIIb etap: 2 (4,3) Opisano prawidłowo	I etap: 9 (2,2) II etap: 32 (9,0) IIIa etap: 1 (3,1) IIIb etap: 1 (3,0) Opisano prawidłowo	I etap: 18 (4,4) IIa etap: 17 (8,7) IIb etap: 22 (11,2) IIIa etap: 0 (0) IIIb etap: 1 (3,0) Opisano prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	ITT		
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne		
Ocena w skali Jadad	3/5		
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (międzynarodowe, 67 ośrodków)		
Sponsor badania	Centocor Inc.		

Porównanie różnych schematów dawkowania etanerceptu

Ortonne 2013 (NAIL) [157–159]		
Randomizowane badanie otwartej próby oceniające skuteczność ETA w dawce 50 mg OW oraz 50 mg BIW wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz zajętej płytką paznokcia.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 10, ocena PGA ≥ 3, BSA $\geq 10\%$ lub DLQI > 10) 3. Aktywna, stabilna łuszczycy plackowata; 4. Pacjenci z łuszczycą paznokciową ocenioną co najmniej w jednym paznokciu na NAPS ≥ 2 oraz NAPS ogółem > 14; 5. Niepowodzenie min. jednej terapii ogólnoustrojowej w leczeniu łuszczycy paznokciowej; 6. Kwalifikacja do leczenia terapią biologiczną. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choroby skóry inne niż łuszczycy; 2. Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF lub efalizumabem. 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: NAPS		
Pozostałe PK: NAPS50/75, PASI50/75, PGA, DLQI, AEs.		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	ETA 50 mg BIW	ETA 50 mg OW
Liczba pacjentów	36	33
Wiek w latach, średnia (SD)	46,28 (13,51)	45,36 (9,19)
Płeć (M/K) [%]	72/28	73/27
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	bd	bd
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	bd	bd
PASI, średnia (SE)	19,21 (1,38)	17,13 (1,78)
ŁZS (% pts.)	bd	bd

Ortonne 2013 (NAIL) [157–159]		
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 50 mg BIW	ETA 50 mg OW
Interwencje	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW przez 12 tyg. II etap: ETA 50 mg s.c. OW przez 12 tyg.	I etap: ETA 50 mg s.c. OW II etap: ETA 50 s.c. mg OW
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	24 tyg.	
Uwagi	Okres wymywania dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił 4 tyg. dla terapii ogólnoustrojowych.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania n (%)	7 (18) Przyczyny podane prawidłowo	5 (15) Przyczyny podane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano	
Metoda analizy wyników	mITT ^b	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	Pfizer	
a) Charakterystyka dotyczy populacji mITT; b) Zdefiniowane jako wszyscy pacjenci randomizowani, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz dla których dostępne były dane wyjściowe oraz dane z co najmniej jednej wizyty.		
Strohal 2012 (PRISTINE) [160, 161]		
Randomizowane badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek ETA w leczeniu łuszczycy.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Stabilna (≥ 2 mies.) łuszczycza plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10); 3. Nieskuteczność lub przeciwwskazania do leczenia metotreksatem, cyklosporyną i terapią PUVA. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inna choroba skóry która mogłaby zaburzyć ocenę skuteczności leku; 2. Łuszczycowe zapalenie stawów, toczeń, sklerodermia 3. Ciężkie infekcje w przebiegu mies. od rozpoczęcia badania 4. Aktywna gruźlica 5. Poważne choroby współistniejące 6. Zapalenie naczyń krwionośnych 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: PASI75		
Pozostałe PK: PASI50/90, bezwzględna zmiana PASI, ocena PGA, ocena DLQI, AEs, przerwanie leczenia ogółem		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA 50 mg (OW)	ETA 50 mg (BW)
Liczba pacjentów	137	136

Strohal 2012 (PRISTINE) [160, 161]		
Wiek w latach, średnia (SD)	43,9 (12,7)	44 (12,7)
Płeć (M/K) [%]	74/26	65/35
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	16,6 (10,7)	18,1 (10,4)
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	32,9 (21,1)	33 (19,4)
PASI, średnia (SD)	20,9 (9,4)	21,4 (9,4)
ŁZS (% pts.)	29	33
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 50 mg (OW)	ETA 50 mg (BW)
Interwencje	I etap: ETA 50mg s.c OW II etap: ETA 50mg s.c OW	I etap: ETA 50mg s.c BIW II etap: ETA 50mg s.c OW
Kointerwencje	Zabronione było stosowanie środków działających miejscowo, z wyjątkiem miejscowo działających kortykosteroidów (skóra głowy, pach oraz pachwin).	
Okres leczenia	I etap: 12 tyg. (faza podstawowa) II etap: 12 tyg.	
Okres obserwacji	24 tyg.	
Uwagi	Wszystkie terapie ogólnoustrojowe oraz fototerapię dotyczące łuszczycy zostały wstrzymane na 28 dni przed rozpoczęciem badania.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1	
Zaślepienie	Podwójne; taka sama liczba iniekcji	
Utrata z badania n (%)	I+II etap: 10 (7,3) Opisane prawidłowo	I+II etap: 12 (8,8) Opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Skuteczność leczenia ETA zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących PASI75 będzie wyższa niż 50% w grupie OW/OW oraz wyższa niż 60% w grupie BIW/OW	
Metoda analizy wyników	ITT/mITT ^a	
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Południowa, Azja)	
Sponsor badania	Abbott Laboratories	

a) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

20.3. Wyniki badań klinicznych dotyczących porównań pomiędzy komparatami

20.3.1. Analiza skuteczności dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

20.3.1.1. Odpowiedź PASI75

Dwa badania porównujące między sobą ETA w dwóch dawkach (50 mg vs 100 mg) oceniały wystąpienie odpowiedzi PASI75. Jedynie w badaniu Strohal 2012 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ETA w dawce 100 mg w porównaniu do dawki 50 mg w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w kontekście uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB = 0,75 [0,45; 1,25]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, wynika ona najprawdopodobniej z małej liczby badań włączonych (Tabela 138).

Tabela 138.
Wystąpienie PASI 75 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	12	19/33 (58)	19/36 (53)	1,00 [0,66; 1,51]	0,00 [-0,24; 0,24]	0,599 ^a	N
Strohal 2012	12	51/137 (37)	83/133 (62)	0,60 [0,46; 0,77]	NNH = 3 [2; 7]	≤0,001	W
Metaanaliza	12	70/170 (41)	102/169 (60)	0,75 [0,45; 1,25]	-0,15 [-0,39; 0,09]	0,27	N
Test heterogeniczności: I ² =77 % p=0,04							

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski
a) Obliczenia własne

20.3.1.2. Odpowiedź PASI50

Dwa badania porównujące między sobą ETA w dwóch dawkach (50 mg vs 100 mg) oceniały wystąpienie odpowiedzi PASI50. Jedynie w badaniu Strohal 2012 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ETA w dawce 100 mg w porównaniu do dawki 50 mg w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w kontekście uzyskania odpowiedzi PASI50 (RB = 0,86 [0,68; 1,07]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, wynika ona najprawdopodobniej z małej liczby badań włączonych (Tabela 139).

Tabela 139.
Wystąpienie PASI 50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Otronne 2013	12	29/33 (88)	33/36 (92)	0,96 [0,82; 1,13]	-0,04 [-0,18; 0,11]	0,628 ^a	N
Strohal 2012	12	93/137 (68)	117/133 (88)	0,77 [0,68; 0,88]	NNH = 4 [3; 9]	≤0,001	W
Metaanaliza	12	122/170 (72)	150/169 (89)	0,85 [0,68; 1,07]	-0,13 [-0,29; 0,03]	0,1765	N
Test heterogeniczności: I ² =79%, p=0,03							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
 a) Obliczenia własne

20.3.1.3. Odpowiedź PASI90

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ETA w dawce 100 mg w porównaniu do ETA 50 mg w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI90 (Tabela 140).

Tabela 140.
Wystąpienie PASI 90 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNH [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Strohal 2012	12	15/137 (11)	39/133 (29)	0,37 [0,22; 0,64]	5 [3; 11]	≤0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

20.3.1.4. Odpowiedź PASI100

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI100 w badaniu porównującym ETA w dawce 50 mg i 100 mg (Tabela 141).

Tabela 141.
Wystąpienie PASI 100 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Strohal 2012	12	3/137 (2)	5/133 (4)	0,58 [0,14; 2,39]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,45 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
 a) Obliczenia własne

20.3.1.5. Zmiana wyniku PASI

Zmianę wyniku PASI oceniano w dwóch badaniach porównujących ETA w dawce 50 mg z ETA w dawce 100 mg. Jedynie w badaniu Strohal 2012 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA w dawce 100 mg.

Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w kontekście uzyskania zmiany wyniku PASI (WMD = 1,75 [-1,97; 5,48]). Stwierdzono istotną

statystycznie heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, wynika ona najprawdopodobniej z małej liczby badań włączonych (Tabela 142).

Tabela 142.
Zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	OI [tyg.]	ETA 50 mg		ETA 100 mg		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Srednia (±SD)	N	Srednia (±SD)			
Ortonne 2013	12	33	-13,44 (3,89)	36	-13,24 (4,02)	-0,20 [-2,07; 1,67]	0,8337 ^a	N
Strohal 2012	12	137	-12,6 (5,85)	133	-16,20 (5,77)	3,60 [2,21; 4,90]	<0,001	W
Metaanaliza	12	170	n/a	169	n/a	1,75 [-1,97; 5,48]	0,3559	N
Test heterogeniczności: I ² = 90,26 % p=0,0014								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne

20.3.1.6. Względna zmiana PASI

Względną zmianę wyniku PASI raportowano w jednym badaniu porównującym ETA w dawce 50 mg z ETA w dawce 100 mg (Strohal 2012). Zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach większą poprawę obserwowano w grupie pacjentów leczonych ETA w wyższej dawce. Różnica ta była istotna statystycznie (p-value <0,001) (Tabela 143).

Tabela 143.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	OI [tyg.]	ETA 50 mg		ETA 100mg		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Srednia (±SD)	N	Srednia (±SD)			
Strohal 2012	12	137	58,5	133	74,1	15,6	<0,001	W
	24	127	70,7	124	81,3	10,6	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

20.3.1.7. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”

Jedynie w badaniu Strohal 2012 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA w dawce 100 mg w porównaniu do dawki 50 mg w odniesieniu do uzyskania oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu obserwacji 12 tyg. nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, wynika ona najprawdopodobniej z małej liczby badań włączonych (Tabela 144).

Tabela 144.
Wystąpienie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNH/RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	12	22/33 (67)	22/36 (61)	1,09 [0,76; 1,56]	0,06 [-0,17; 0,28]	0,729 ^a	N
Strohal 2012	12	45/137 (33)	73/133 (55)	0,60 [0,45; 0,80]	NNH= 4 [2; 9]	≤0,001	W
Metaanaliza	12	67/170 (39)	95/169 (56)	0,80 [0,44; 1,46]	-0,10 [-0,37; 0,17]	0,4701	N
Test heterogeniczności: I ² = 86% p <0,01							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
 a) Obliczenia własne

20.3.1.8. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

W badaniach porównującym między sobą dwie dawki etanerceptu nie raportowano uzyskania oceny PGA „czysta”.

20.3.1.9. Zmiana wyniku DLQI

W jednym z dwóch badań porównujących między sobą ETA (Strohal 2012) stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA w wyższej dawce w porównaniu do niższej dawki w odniesieniu do zmiany jakości życia mierzonej w skali DLQI, przy czym nie była to zmiana istotna klinicznie [19].

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu obserwacji 12 tyg. także wykazała istotną statystycznie (nie klinicznie) różnicę, na korzyść ETA w dawce 100 mg. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 145).

Tabela 145.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	OI [tyg.]	ETA 50 mg		ETA 100 mg		Porównanie MD [95% CI]	p-value	G.
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
Ortonne 2013	12	30	-6,52 (4,44)	33	-6,64 (4,42)	0,12 [-2,07; 2,31]	0,9145 ^a	N
Strohal 2012	12	137	-8,10 (5,85)	133	-10,20 (5,77)	2,10 [0,71; 3,49]	<0,001	W
Metaanaliza	12	170	n/a	169	n/a	1,53 [0,36; 2,71]	0,0103	n/d
Test heterogeniczności: I ² = 55,39% p=0,1343								

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni
 W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.
 a) Obliczenia własne

20.3.1.10. Względna zmiana DLQI

W badaniach porównujących między sobą dwie dawki ETA nie raportowano względnej zmiany jakości życia mierzonej w kwestionariuszu DLQI.

20.3.1.11. Zmiana wyniku SF-36

W badaniach porównujących między sobą dwie dawki ETA nie raportowano względnej zmiany jakości życia mierzonej w kwestionariuszu SF-36.

20.3.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

20.3.2.1. Działania niepożądane ogółem

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w dwóch dawkach. W badaniu Ortonne 2013 stwierdzono istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na korzyść ETA w dawce 50 mg.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu 12 tyg. nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 146).

Tabela 146.
Wystąpienie działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT/RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	24	12/34 (35)	22/38 (58)	0,61 [0,36; 1,04]	NNT = 5 [3; 712]	0,067 ^a	W
Strohal 2012	24	88/137 (64)	94/136 (69)	0,93 [0,79; 1,10]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,393 ^a	Ś
Metaanaliza	24	100/171 (58)	116/174 (67)	0,89 [0,76; 1,05]	-0,08 [-0,18; 0,22]	0,1712	N
Test heterogeniczności: I ² =54,77% p=0,1370							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne

20.3.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w dwóch dawkach. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu 12 tyg. również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka SAE. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 147).

Tabela 147.
Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	24	0/34 (0)	2/38 (5)	0,22 [0,01; 4,48]	-0,05 [-0,14; 0,03]	0,327 ^a	N
Strohal 2012	24	4/137 (3)	3/136 (2)	1,32 [0,30; 5,80]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,701 ^a	N
Metaanaliza	24	4/171 (2)	5/174 (3)	0,93 [0,25; 3,52]	-0,002 [-0,04; 0,003]	0,9208	N
Test heterogeniczności: I ² =8,18% p=0,29							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.2.3. Ciężkie infekcje

Ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w dwóch dawkach. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu 12 tyg. nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 148).

Tabela 148.
Wystąpienie ciężkich infekcji dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	24	0/34 (0)	0/38 (0)	n/a	n/a	n/a	n/d
Strohal 2012	24	1/137 (1)	1/136 (1)	0,99 [0,06; 15,71]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	0,996 ^a	N
Metaanaliza	24	1/171 (1)	1/174 (1)	1,03 [0,11; 9,81]	-0,00005 [-0,02; 0,02]	0,9782	N
Test heterogeniczności: I ² =0,0% p=0,9622							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

20.3.2.4. Wycofanie z badania ogółem

Przedwczesne wycofanie z badania było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w różnych dawkach. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu 12 tyg. również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 149).

Tabela 149.
Wycofanie z badania dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	24	5/34 (15)	7/38 (18)	0,80 [0,28; 2,28]	-0,04 [-0,21; 0,13]	0,674 ^a	N
Strohal 2012	24	10/137 (7)	12/136 (9)	0,83 [0,37; 1,85]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,644 ^a	Ś
Metaanaliza	24	15/171 (9)	19/174 (11)	0,82 [0,43; 1,55]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,5338	N
Test heterogeniczności: I ² = 0,0% p=0,9579							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.2.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Przedwczesne wycofanie z badania spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w różnych dawkach. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przedwczesnego wycofania z badania spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych.

Kumulacja ilościowa dla okresu 12 tyg. również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 150).

Tabela 150.
Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Ortonne 2013	24	1/34 (3)	4/38 (11)	0,28 [0,03; 2,38]	-0,08 [-0,19; 0,04]	0,243 ^a	N
Strohal 2012	24	3/137 (2)	6/136 (4)	0,50 [0,13; 1,94]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,315 ^a	N
Metaanaliza	24	4/171 (2)	10/174 (6)	0,42 [0,13; 1,33]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1402	N
Test heterogeniczności: I ² = 0,0% p=0,6575							

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

20.3.2.6. Zgon

W badaniu Strohal 2012 nie stwierdzono zgonów w żadnej z grup przyjmujących ETA, natomiast w badaniu Ortonne 2013 stwierdzono zgon spowodowany rakiem płuc, u pacjenta przyjmującego ETA w dawce 100 mg w 24 tyg. okresie obserwacji (Tabela 151).

Tabela 151.
Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Strohal 2012	24	0/137 (0)	0/136 (0)	n/a	n/a	n/a	N
Otronne 2013	24	0/34 (0)	1/38 (3)	0,37 [0,02; 8,82]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,4861 ^a	N

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100 mg				
Metaanaliza	24	0/171 (0)	1/174 (1)	0,53 [0,05; 5,88]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,6080	N
Test heterogeniczności: $I^2=0,0\%$, $p=0,70$							

G- Grade: W - wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

20.3.2.7. Nowotwory

Ryzyko wystąpienia nowotworów było oceniane w dwóch badaniach porównujących między sobą ETA w różnych dawkach. W badaniu Strohal 2012 zdiagnozowano nowotwór wargi dolnej u jednego pacjenta przyjmującego ETA w dawce 50 mg, natomiast w badaniu Ortonne 2013 zdiagnozowano nowotwór płuc u jednego pacjenta w grupie ETA 100 mg.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dla okresu 12 tyg. również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Stwierdzono istotną heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Tabela 152).

Tabela 152.

Wystąpienie nowotworów dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50mg	ETA 100mg				
Ortonne 2013	24	0/34 (0)	1/38 (3)	0,37 [0,02; 8,82]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,54 ^a	N
Strohal 2012	24	1/137 (1)	0/136 (0)	2,98 [0,12; 72,47]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,50 ^a	N
Metaanaliza	24	1/171	1/174	1,05 [0,15; 7,58]	0,0003 [-0,02; 0,02]	0,9595	N
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,3642$							

G- Grade: W - wysoki, Ś-średni, N - niski

a) Obliczenia własne

20.3.2.8. Działania niepożądane wątrobowe

W poniższym rozdziale opisano występowanie działań niepożądanych specjalnego zainteresowania dotyczących wątroby i dróg żółciowych. Dla porównania ETA 50 i ETA 100 raportowano jedynie wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w badaniu Ortonne 2013.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między występowaniem zaburzeń wątroby i dróg żółciowych dla porównania dwóch dawek ETA (Tabela 153).

Tabela 153.
Wystąpienie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	p-value	G
		ETA 50 mg	ETA 100mg				
Ortonne 2013	24	0/34 (0)	1/38 (3)	0,37 [0,02; 8,82]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,486 ^a	N

G- Grade: W - wysoki, Ś-średni, N - niski
 a) Obliczenia własne

20.3.3. Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

20.3.3.1. Odpowiedź PASI75

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu do ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI75, zarówno w dawce 45 mg jaki i 90 mg (Tabela 154).

Tabela 154.
Uzyskanie PASI 75 dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RB [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	141/209 (67)	197/347 (57)	1,19 [1,04; 1,35]	10 [6; 43]	0,01	W
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	256/347 (74)	197/347 (57)	1,30 [1,16; 1,46]	6 [5; 11]	<0,001	W

G- Grade: W - wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.3.2. Odpowiedź PASI50

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały uzyskania odpowiedzi PASI50.

20.3.3.3. Odpowiedź PASI90

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu z ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI90. Przewagę UST zaobserwowano zarówno w przypadku dawki 45 mg jak i 90 mg (Tabela 155).

Tabela 155.
Uzyskanie PASI 90 dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	76/209 (36)	80/347 (23)	1,58 [1,21; 2,05]	8 [5; 19]	<0,001	W
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	155/347 (45)	80/347 (23)	1,94 [1,55; 2,43]	5 [4; 7]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.3.4. Odpowiedź PASI100

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały odpowiedzi PASI100.

20.3.3.5. Zmiana PASI

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały zmiany PASI.

20.3.3.6. Względna zmiana PASI

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały względnej zmiany PASI.

20.3.3.7. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu do ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA, niezależnie od podawanej dawki UST (Tabela 156).

Tabela 156.
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	136/209 (65)	170/347 (49)	1,33 [1,15; 1,54]	7 [5; 14]	<0,001	W
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	245/347 (71)	170/347 (49)	1,44 [1,27; 1,64]	5 [4; 7]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.3.8. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu do ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” w skali PGA, niezależnie od podawanej dawki UST (Tabela 157).

Tabela 157.
Uzyskanie oceny PGA „czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	34/209 (16)	30/347 (9)	1,88 [1,19; 2,97]	14 [8; 49]	0,006	W
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	91/347 (26)	30/347 (9)	3,03 [2,08; 4,46]	6 [5; 9]	<0,001	W

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni

20.3.3.9. Zmiana DLQI

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały zmiany jakości życia ocenianej w kwestionariuszu DLQI.

20.3.3.10. Względna zmiana DLQI

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały względnej zmiany jakości życia ocenianej w kwestionariuszu DLQI.

20.3.3.11. Zmiana wyniku SF-36

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały zmiany jakości życia ocenianej w kwestionariuszu SF-36.

20.3.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających UST w porównaniu z ETA dla okresu obserwacji 12 tygodni.

20.3.4.1. Działania niepożądane ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST w dawce 45 mg jak i 90 mg a ETA w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem (Tabela 158).

Tabela 158.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	138/209 (66)	243/347 (70)	0,94 [0,83; 1,06]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,33 ^a	W

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	240/347 (69)	243/347 (70)	0,99 [0,89; 1,09]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,62 ^a	W

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni

a) Obliczenia własne

20.3.4.2. Ciężkie działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg a ETA w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (Tabela 159).

Tabela 159.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	4/209 (2)	4/347 (1)	1,66 [0,46; 5,99]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,47 ^a	N
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	4/347 (1)	4/347 (1)	1,00 [0,28; 3,62]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00 ^a	N

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

a) Obliczenia własne

20.3.4.3. Ciężkie infekcje

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały wystąpienia ciężkich infekcji.

20.3.4.4. Wycofanie z badania ogółem

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, a ETA w odniesieniu do wycofania z badania bez względu na przyczynę (Tabela 160).

Tabela 160.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	8/209 (4)	11/347 (3)	1,21 [0,51; 2,87]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,68 ^a	N
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	5/347 (1)	11/347 (3)	0,45 [0,17; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,14 ^a	N

G- Grade: W - wysoki, Ś - średni, N - niski

a) Obliczenia własne.

20.3.4.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, a ETA w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Tabela 161).

Tabela 161.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	4/209 (2)	8/347 (2)	0,83 [0,27; 2,55]	-0,004 [-0,03; 0,03]	0,76 ^a	N
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	4/347 (1)	8/347 (2)	0,50 [0,16; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,254 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne.

20.3.4.6. Zgon

Badania oceniające UST z ETA nie raportowały wystąpienia zgonu.

20.3.4.7. Nowotwory

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów dla porównania UST w obu dawkach z ETA (Tabela 162).

Tabela 162.
Wystąpienie nowotworów dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	3/209 (1)	0/347 (0)	11,60 [0,60; 223,46]	0,01 [-0,003; 0,03]	0,104 ^a	N
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	1/347 (<1)	0/347 (0)	3,00 [0,12; 73,39]	0,003 [-0,01; 0,01]	0,50 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski

20.3.4.8. Działania niepożądane wątrobowe

W poniższym rozdziale opisano występowanie działań niepożądanych specjalnego zainteresowania dotyczących wątroby i dróg żółciowych. Badanie Griffith 2010 oceniające UST z ETA raportowały jedynie wystąpienie podwyższonego poziomu ALT i AST.

Podwyższony poziom AST

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu podwyższonego poziomu AST dla porównania UST z ETA, niezależnie od dawki (Tabela 163).

Tabela 163.
Wystąpienie podwyższonego poziomu AST dla porównania ustekinumabu vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	0/209 (0)	1/347 (<1)	0,55 [0,02; 13,50]	-0,003 [-0,01; 0,007]	0,716 ^a	N
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	1/347 (<1)	1/347 (<1)	1,00 [0,06; 15,92]	-0,00 [-0,008; 0,008]	1,00 ^a	N

G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne.

Podwyższony poziom ALT

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu podwyższonego poziomu ALT dla porównania UST z ETA, niezależnie od dawki (Tabela 164).

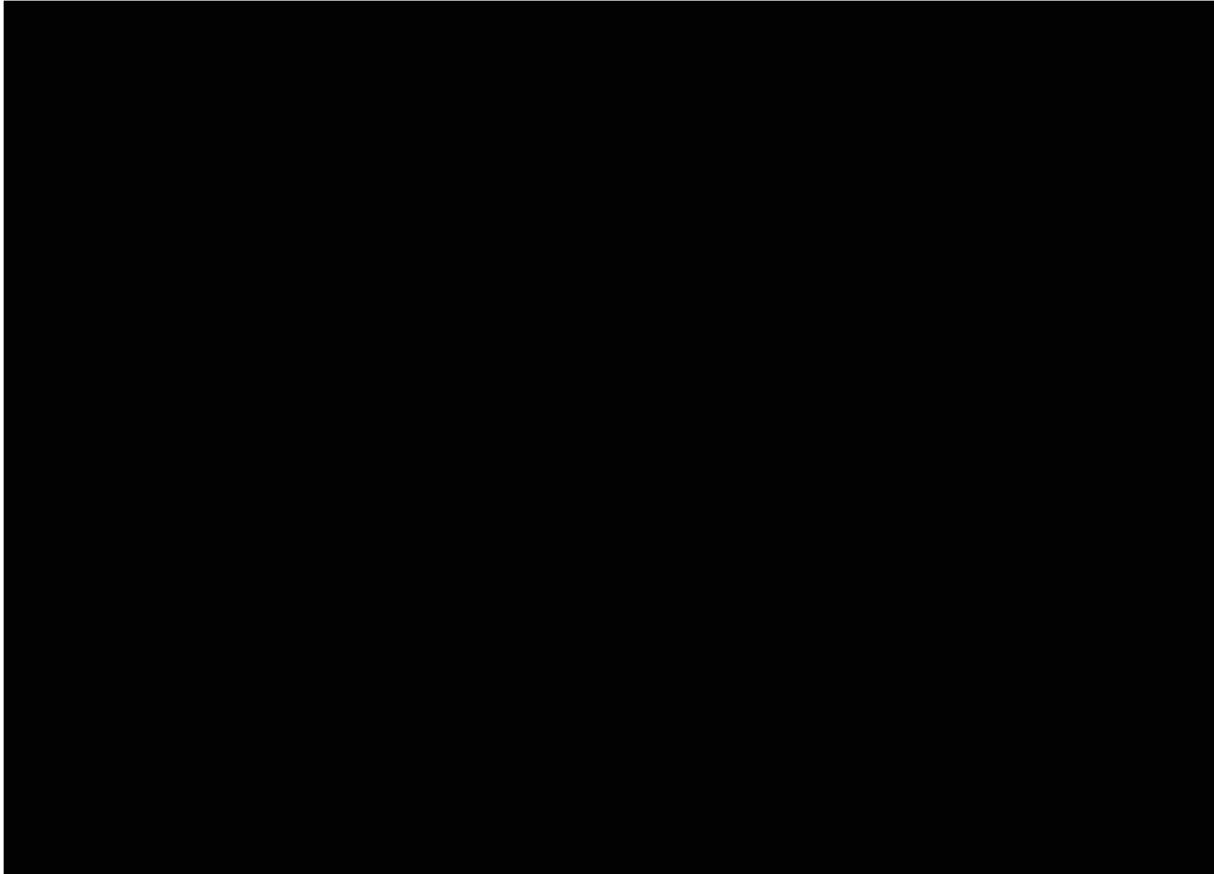
Tabela 164.
Wystąpienie podwyższonego poziomu ALT dla porównania ustekinumabu vs etanercept

Badanie	Ob. [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]	P-value	G
		UST	ETA 100mg				
UST 45 mg							
Griffiths 2010	12	1/209 (<1)	4/347(1)	0,42 [0,05; 3,69]	-0,007 [-0,02; 0,008]	0,43 ^a	Ś
UST 90 mg							
Griffiths 2010	12	3/347 (1)	4/347 (1)	0,75 [0,17; 3,33]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0,705 ^a	Ś

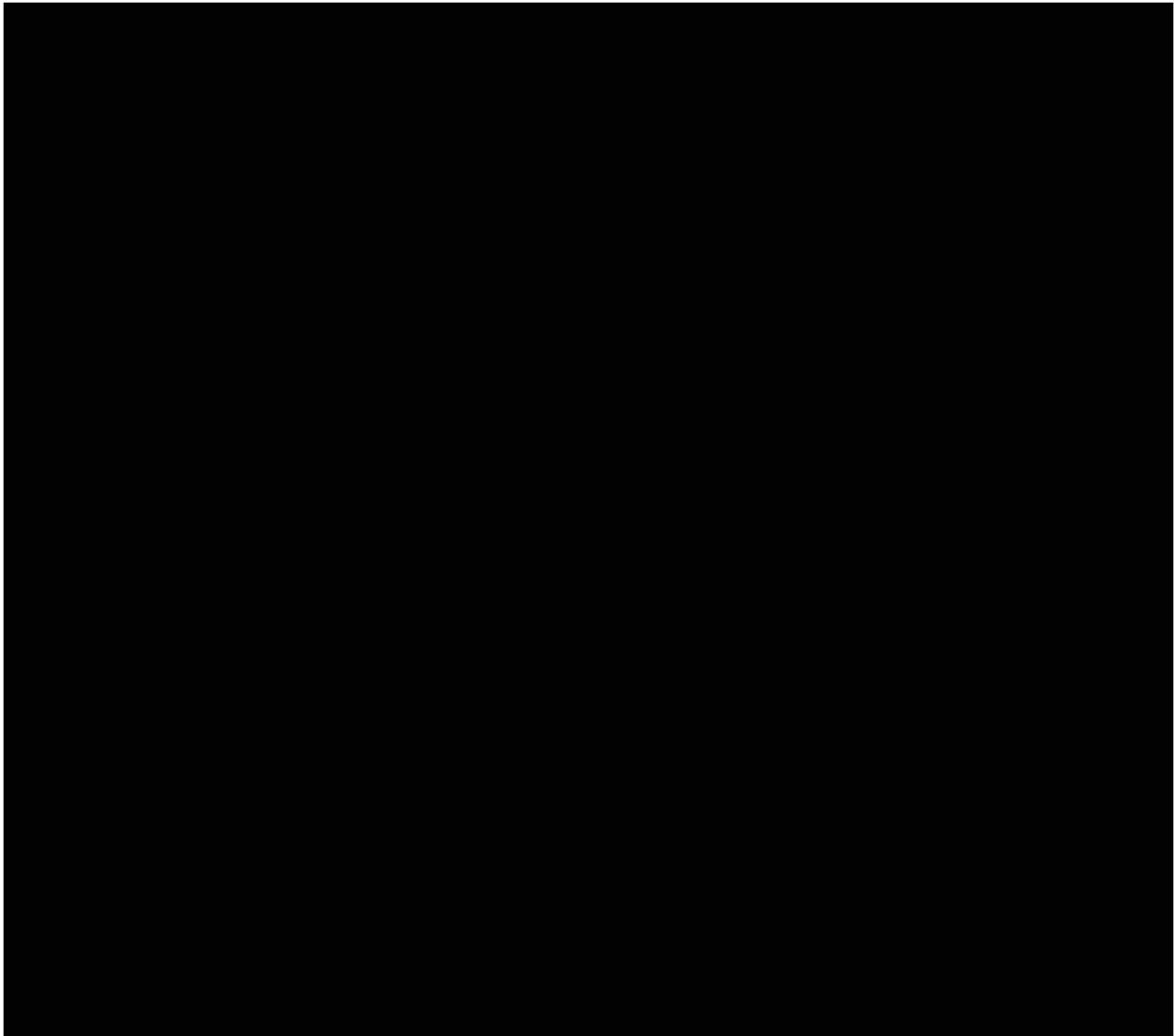
G- Grade: W- wysoki, Ś-średni, N - niski
a) Obliczenia własne.

20.4. Analiza dostępności danych dla porównania MTC w zależności od analizowanego punktu końcowego

Rysunek 3.
Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI75



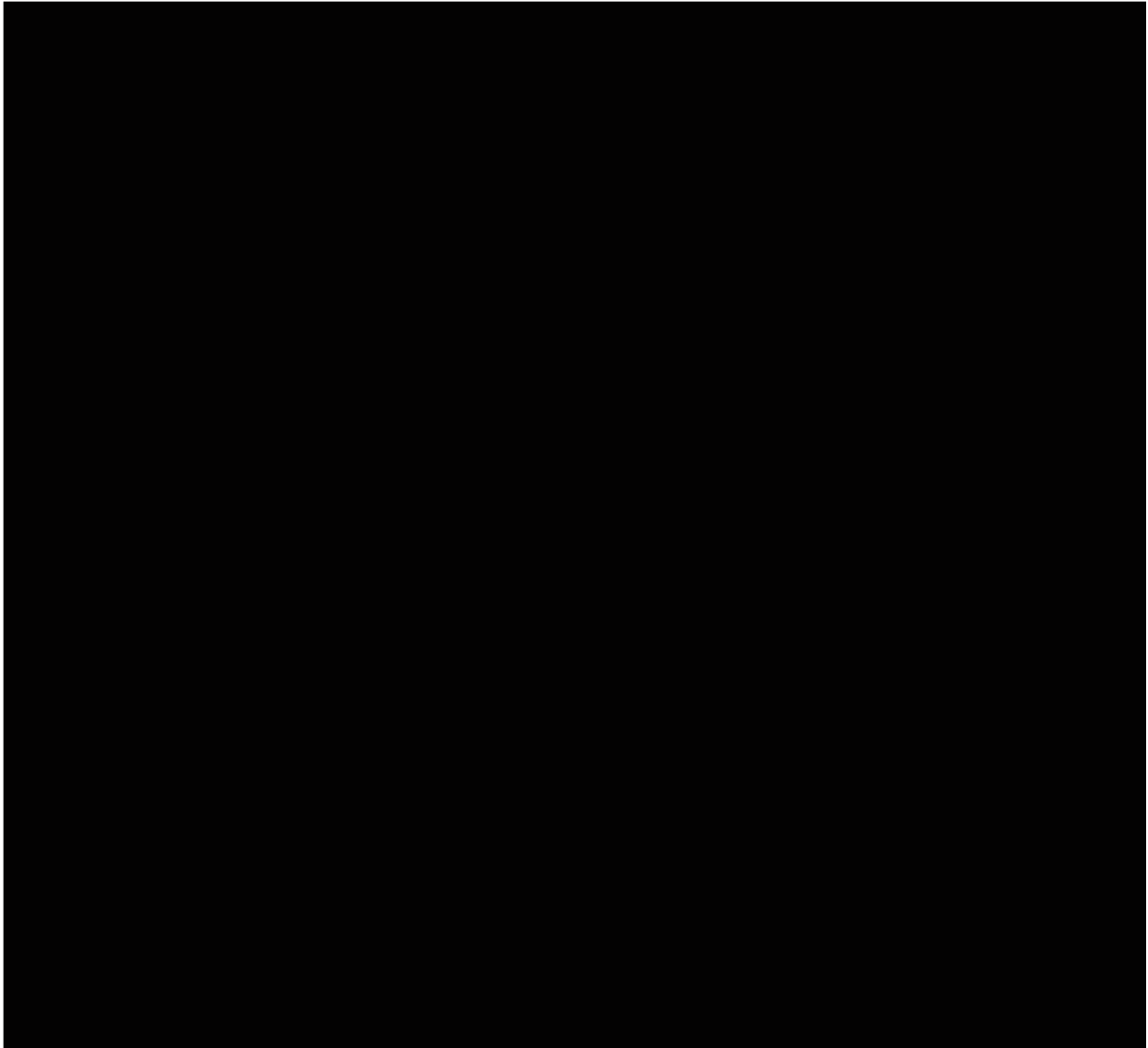
Rysunek 4.
Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI50



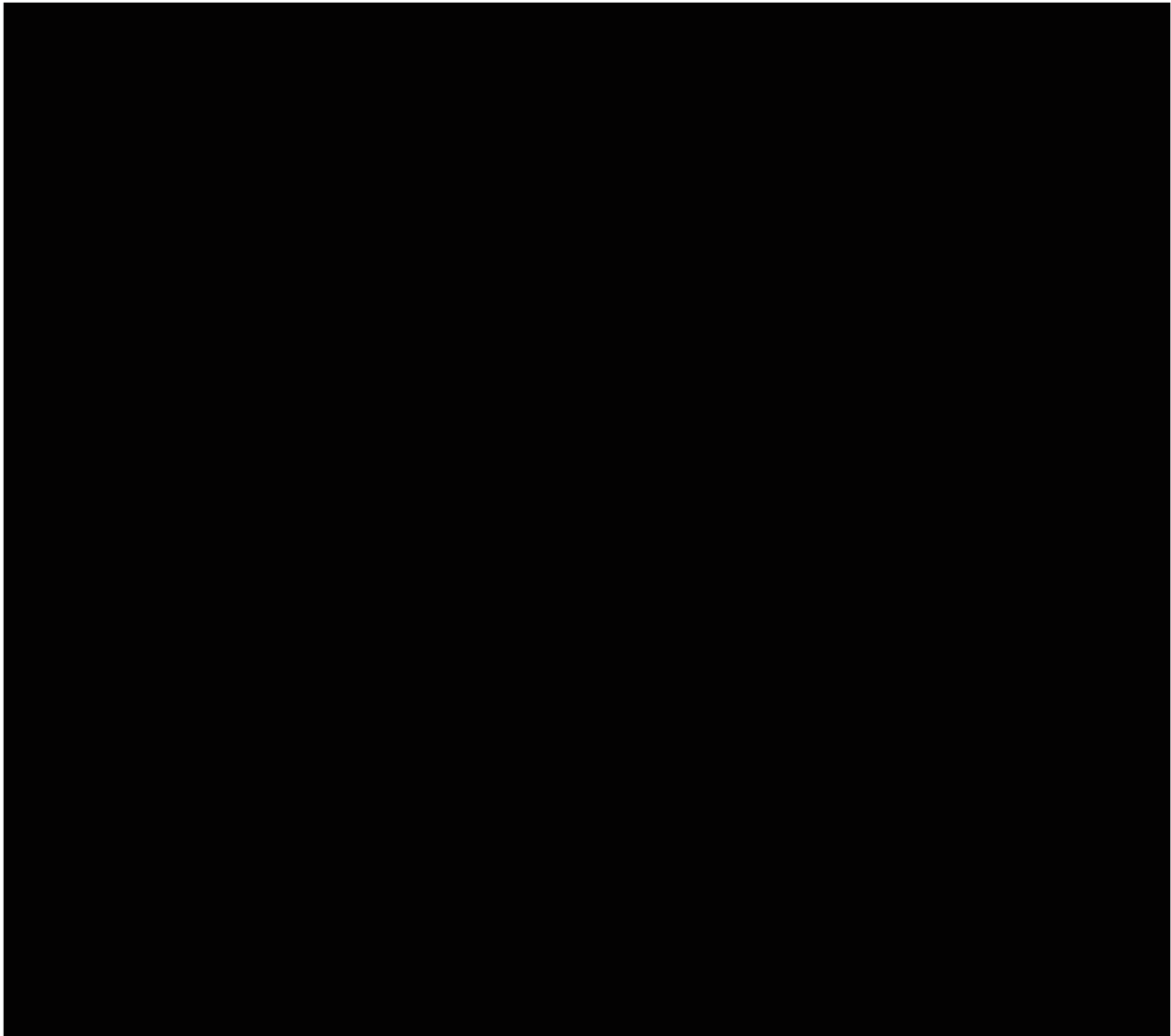
Rysunek 5.
Sieć połączeń dla MTC-odpowiedź PASI90



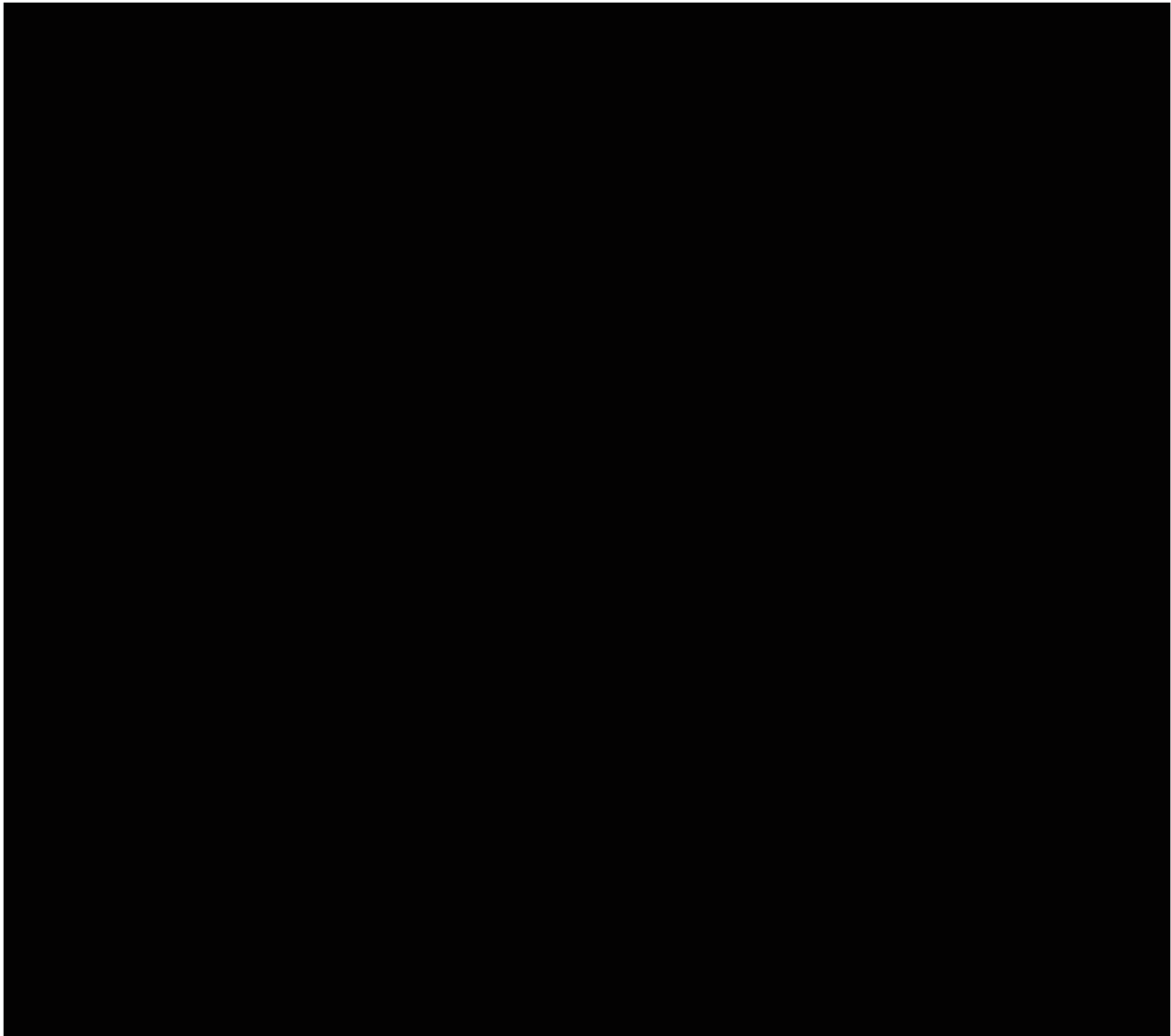
Rysunek 6.
Sieć połączeń dla MTC-uzyskanie odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta”



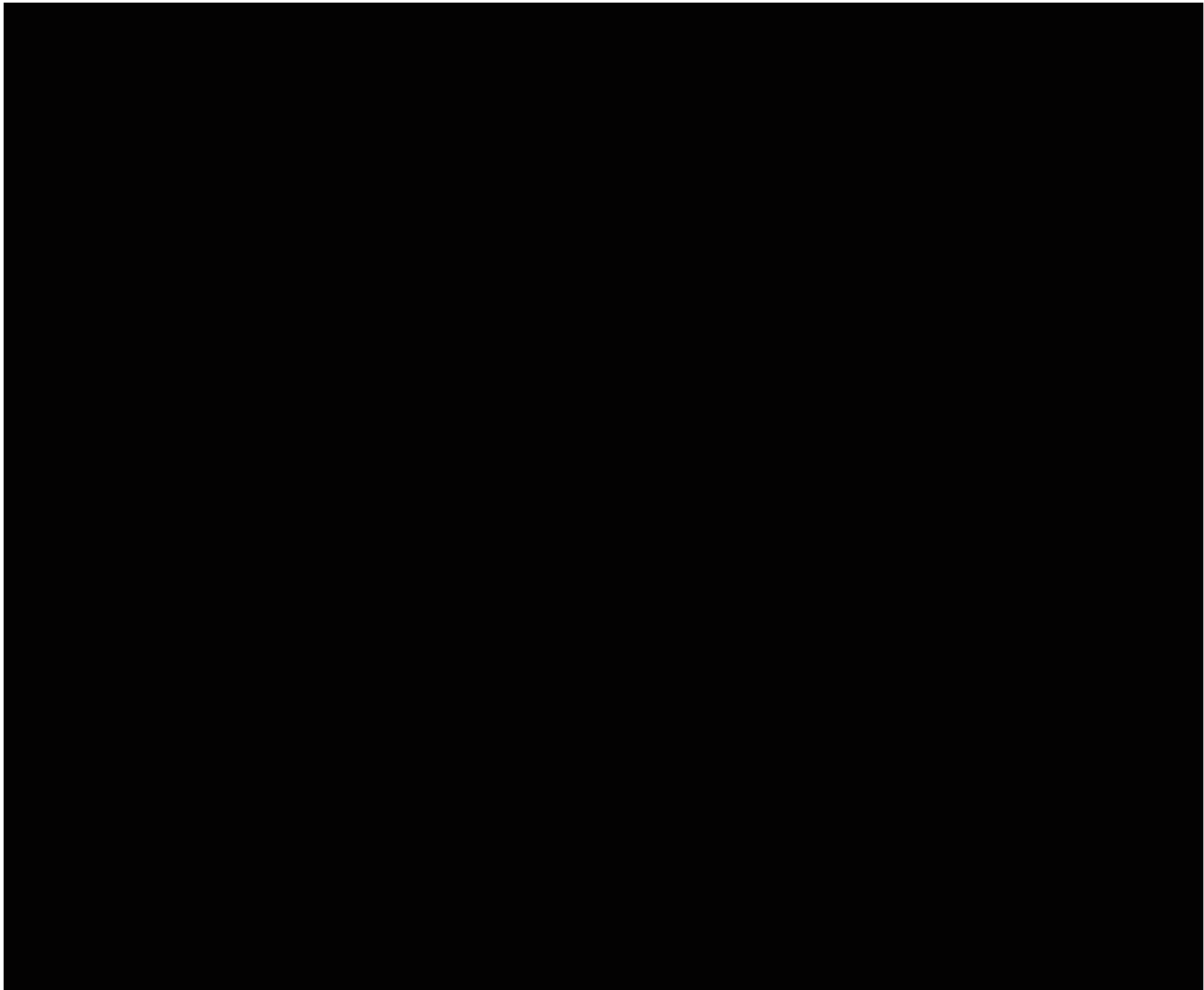
Rysunek 7.
Sieć połączeń dla MTC-wystąpienie działań niepożądanych ogółem



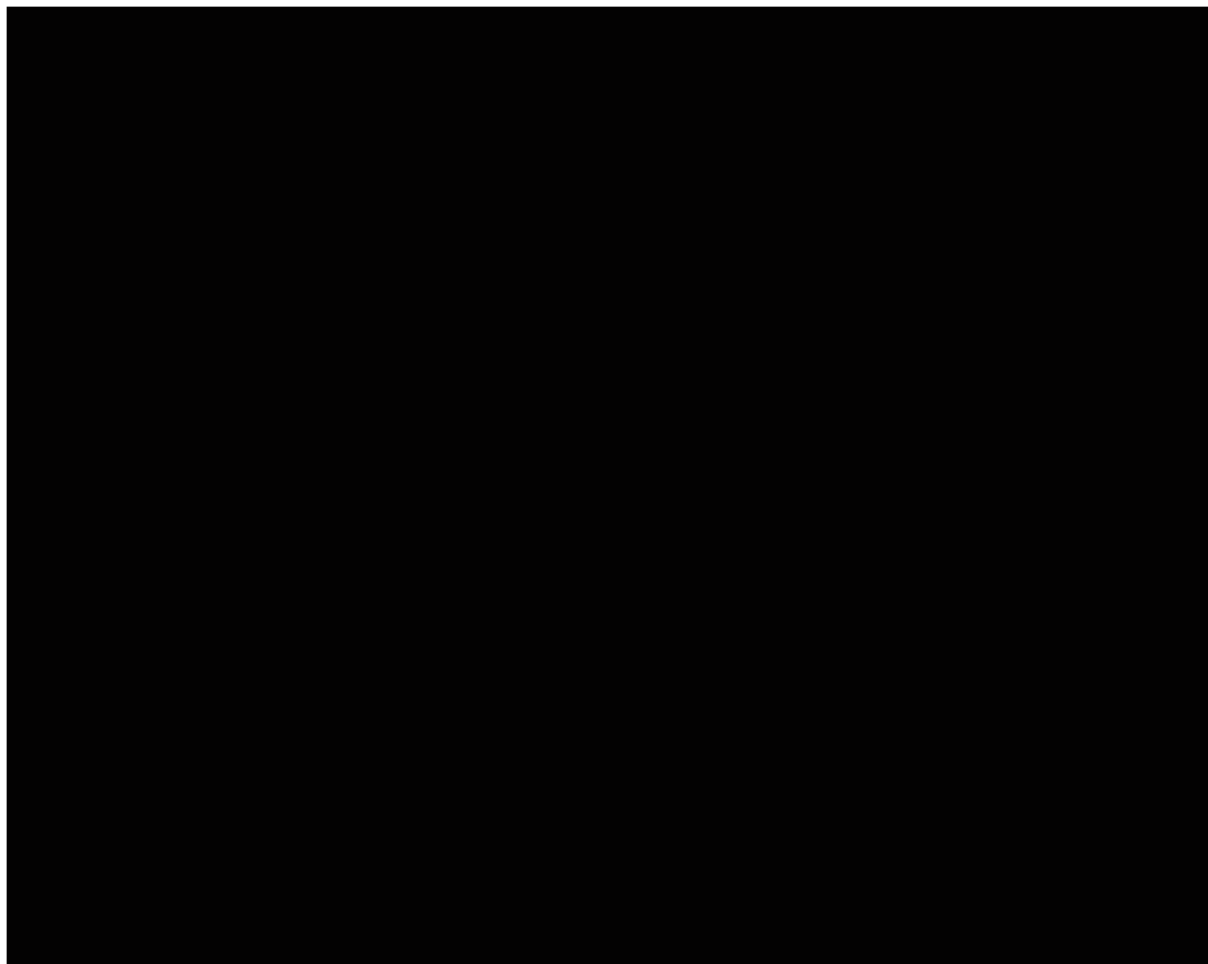
Rysunek 8.
Sieć połączeń dla MTC-ciężkie działania niepożądane



Rysunek 9.
Sieć połączeń dla MTC-wycofanie z badania ogółem



Rysunek 10.
Sieć połączeń dla MTC-wycofanie z powodu AE



20.5. Wyniki porównania pośredniego - analiza wrażliwości

Tabela 165.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Asahina 2010

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,24 [0,11; 0,51]	Niski
ADA vs UST 45	0,81 [0,5; 1,32]	
ADA vs UST 90	0,62 [0,38; 1,01]	
ADA vs ETA 50	2,72 [1,62; 4,57]	
ADA vs ETA 100	1,43 [0,88; 2,31]	
ADA vs PLC	35,23 [23,64; 52,5]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	329,536/330,781	
Wybrany model:	stały	

Tabela 166.

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Asahina 2010

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9996
UST 90	0,8284
UST 45	0,6339
ADA	0,5259
ETA 100	0,3455
ETA 50	0,1667
PLC	0

Tabela 167.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2010, Zhu 2013, Saurat 2008

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,24 [0,11; 0,54]	Niski
ADA vs UST 45	0,9 [0,53; 1,54]	
ADA vs UST 90	0,69 [0,41; 1,17]	
ADA vs ETA 50	3,06 [1,77; 5,31]	
ADA vs ETA 100	1,6 [0,95; 2,69]	
ADA vs PLC	40,17 [26,01; 62,02]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	304,645/305,628	
Wybrany model:	stały	

Tabela 168.

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI 75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2010, Zhu 2013, Saurat 2008

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9997
UST 90	0,8183
UST 45	0,6099
ADA	0,5665
ETA 100	0,339
ETA 50	0,1667
PLC	0

Tabela 169.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI75-analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Torii 2010, Igharashi 2012, Asahina 2010, Gordon 2006

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,25 [0,12; 0,52]	Niski
ADA vs UST 45	0,80 [0,49; 1,33]	
ADA vs UST 90	0,62 [0,37; 1,02]	
ADA vs ETA 50	2,71 [1,59; 4,63]	
ADA vs ETA 100	1,42 [0,87; 2,34]	
ADA vs PLC	35,55 [23,43; 53,95]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	299,789/300,666	
Wybrany model:	stały	

Tabela 170.

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Torii 2010, Igharashi 2012, Asahina 2010, Gordon 2006

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9995
UST 90	0,8277
UST 45	0,6348
ADA	0,5246
ETA 100	0,3467
ETA 50	0,1667
PLC	0

Tabela 171.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem-analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Otronne 2013, Strohal 2012

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,67 [0,45; 0,99]	Niski
ADA vs UST 45	1,04 [0,79; 1,37]	
ADA vs UST 90	1,18 [0,89; 1,57]	
ADA vs ETA 100	1,01 [0,75; 1,36]	
ADA vs PLC	1,21 [0,97; 1,51]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	247,656 / 249,19	
Wybrany model:	stały	

Tabela 172.

Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,009376
UST 90	0,8208
UST 45	0,4604
ADA	0,4024
ETA 100	0,4109
PLC	0,8962

Tabela 173.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych -analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012, Gottlieb 2003

Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,98 [0,26; 3,74]	Niski
ADA vs UST 45	1,49 [0,48; 4,61]	
ADA vs UST 90	1,39 [0,45; 4,31]	
ADA vs ETA 50	4,29 [0,47; 39,13]	
ADA vs ETA 100	1,39 [0,42; 4,61]	
ADA vs PLC	1,18 [0,50; 2,81]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	159,861/ 161,267	
Wybrany model:	stały	

Tabela 174.

Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012, Gottlieb 2003

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,3016
UST 90	0,5251
UST 45	0,5906
ADA	0,2975
ETA 100	0,5222
ETA 50	0,8758
PLC	0,3872

Tabela 175.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012

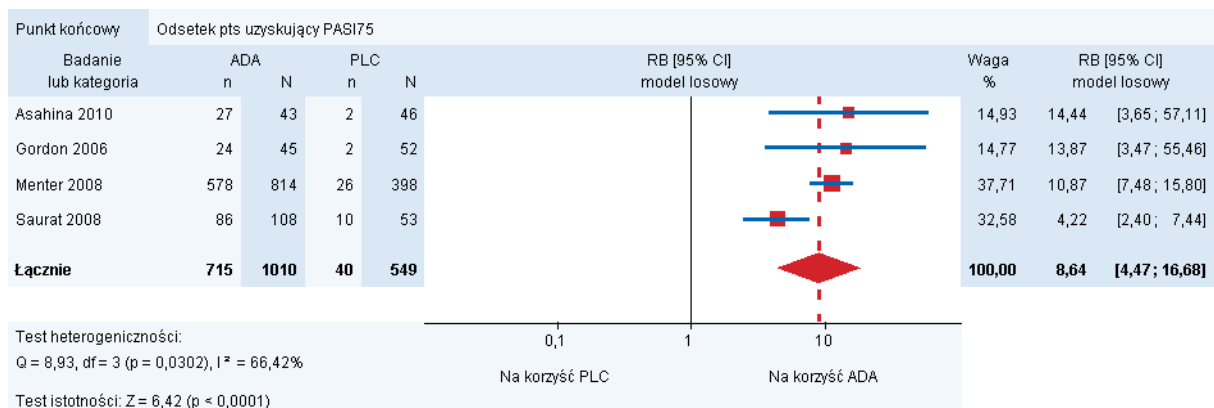
Porównanie	OR [95% CI]	GRADE
ADA vs INF	0,60 [0,14; 2,62]	Niski
ADA vs UST 45	4,11 [1,09; 15,54]	
ADA vs UST 90	2,38 [0,67; 8,49]	
ADA vs ETA 50	2,24 [0,52; 9,63]	
ADA vs ETA 100	1,48 [0,43; 5,12]	
ADA vs PLC	1,31 [0,47; 3,65]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego/losowego	173,28 / 175,099	
Wybrany model:	stały	

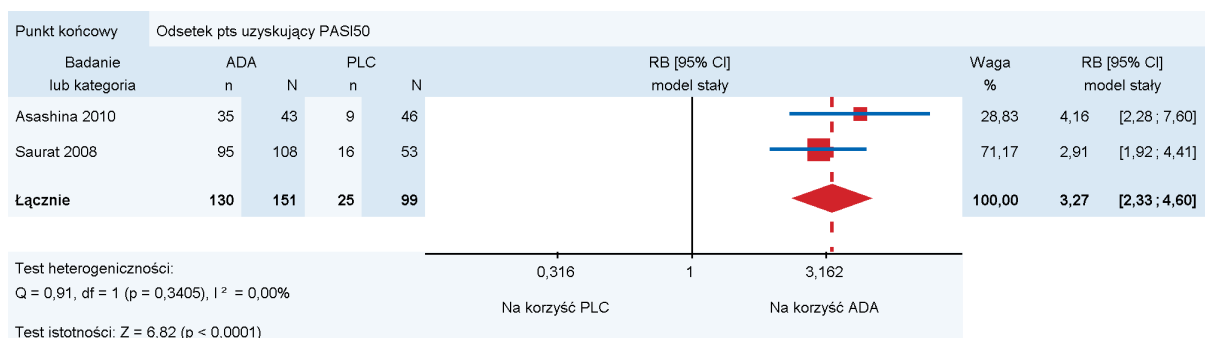
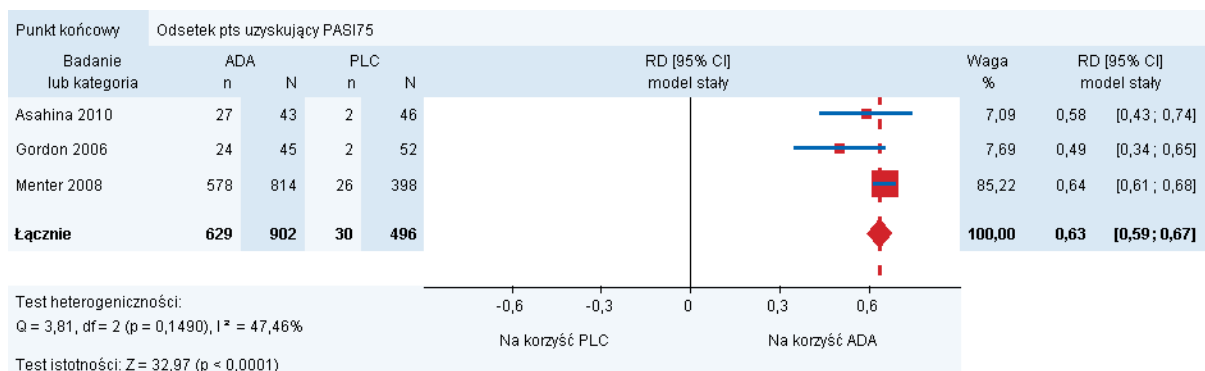
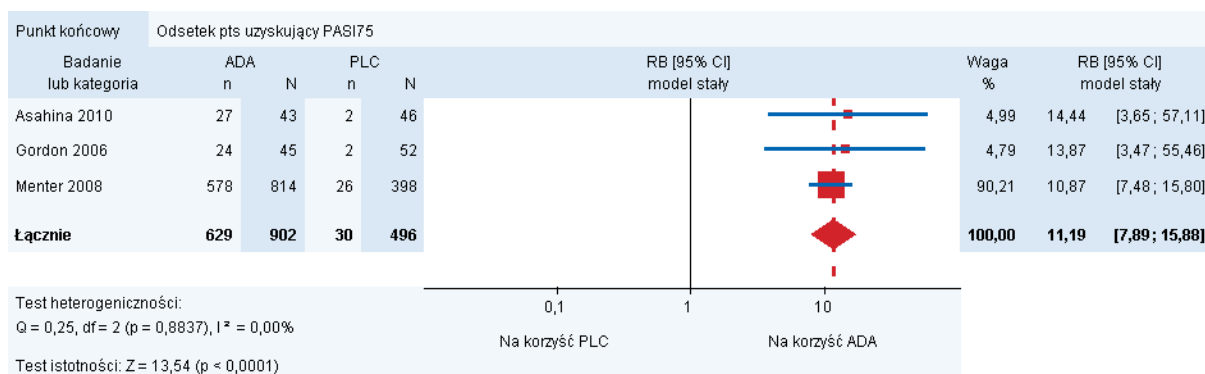
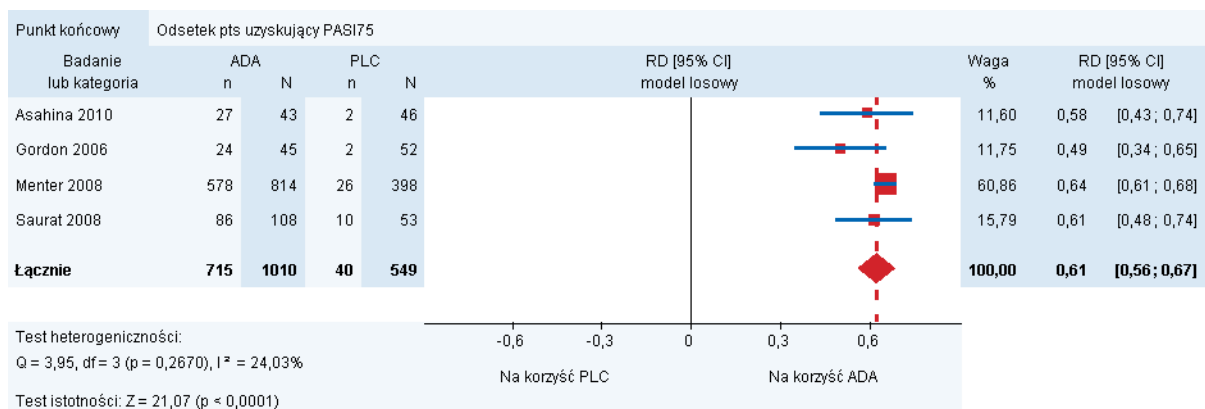
Tabela 176.

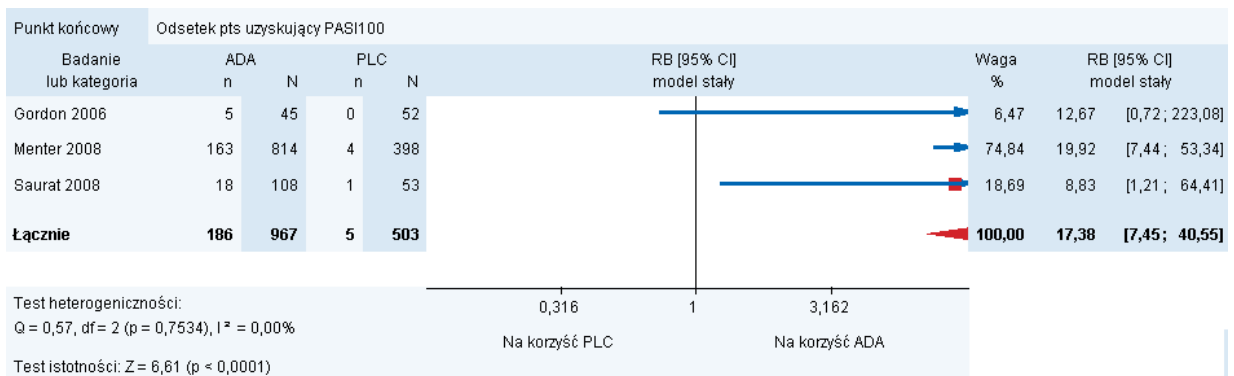
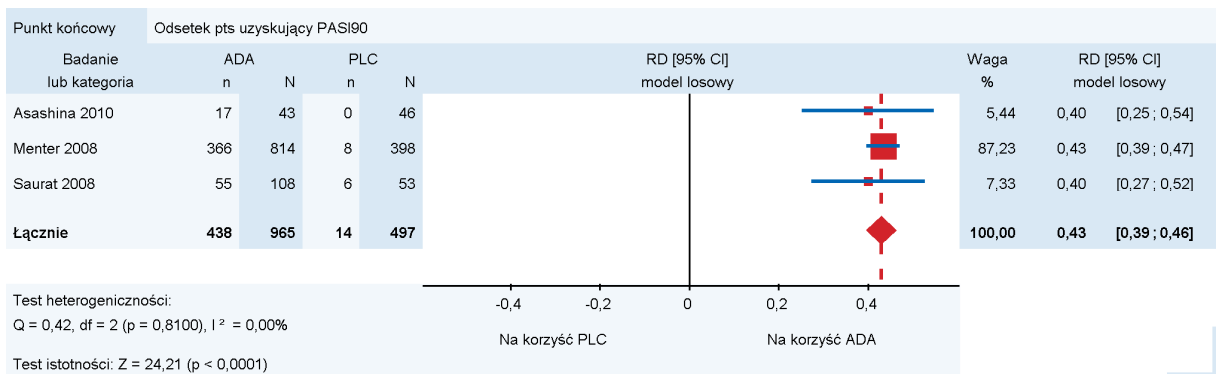
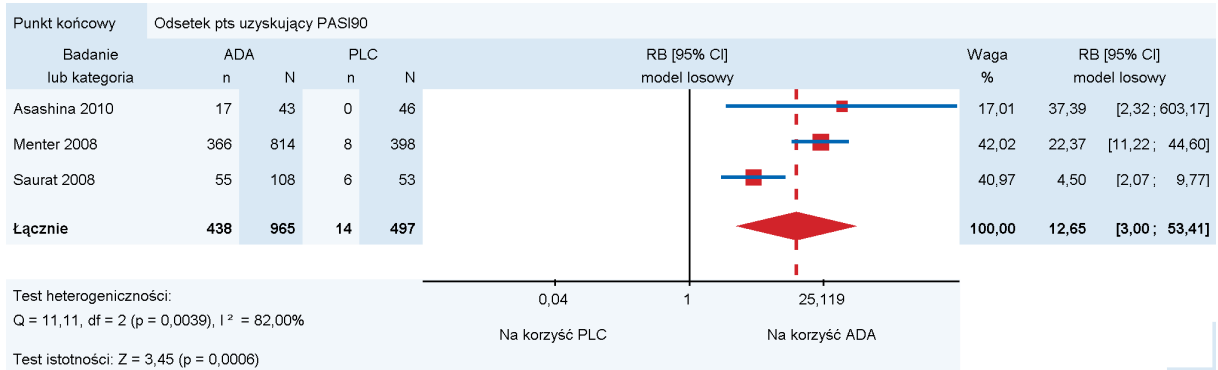
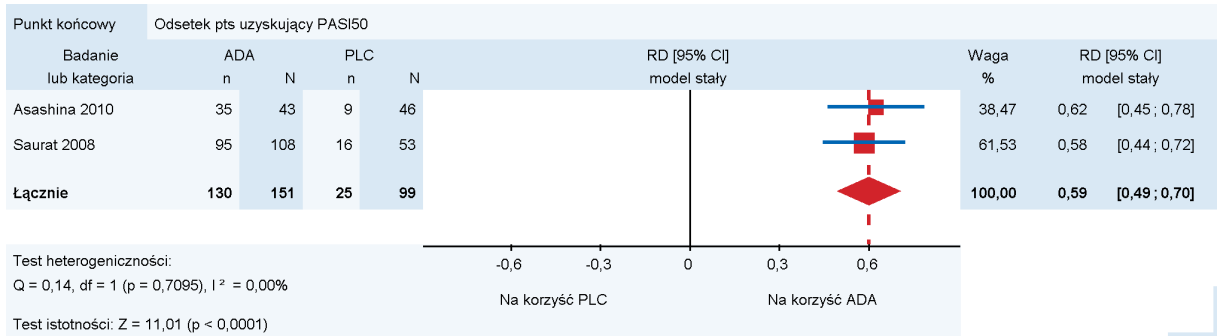
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa dla ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych- analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004, Asahina 2010 i Reich 2005, Ortonne 2013, Strohal 2012

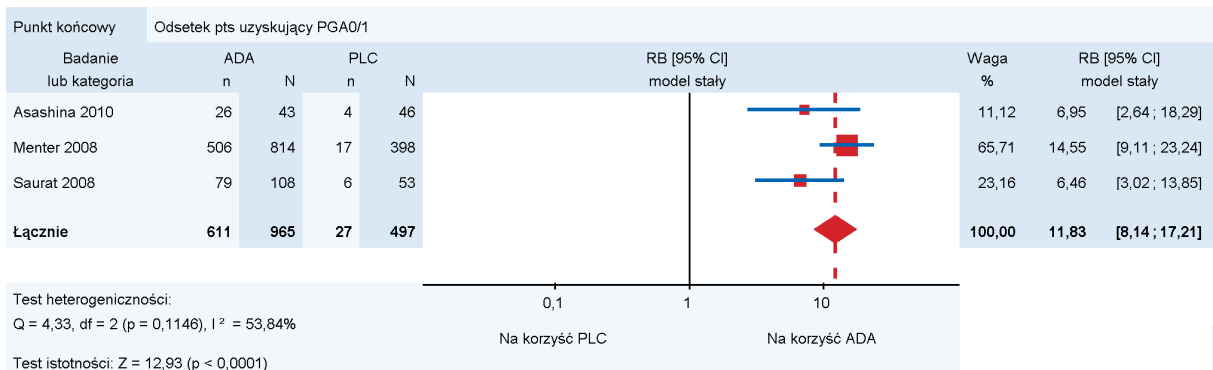
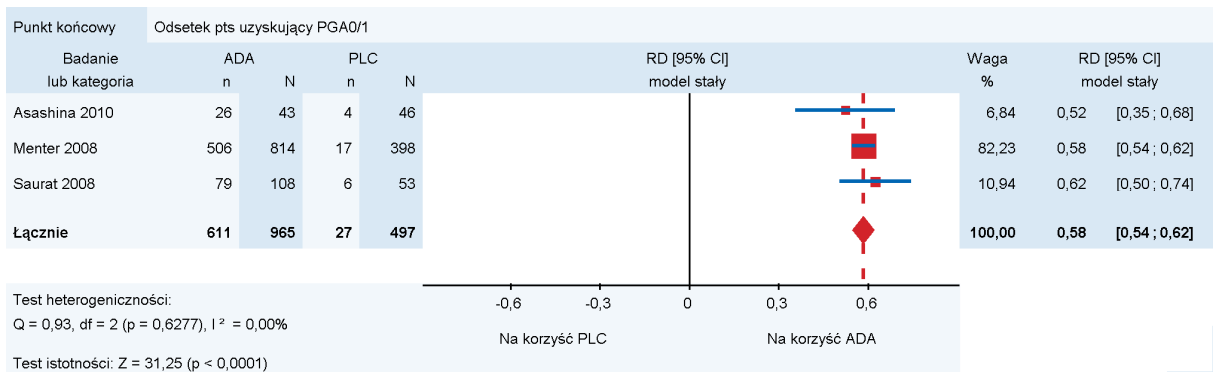
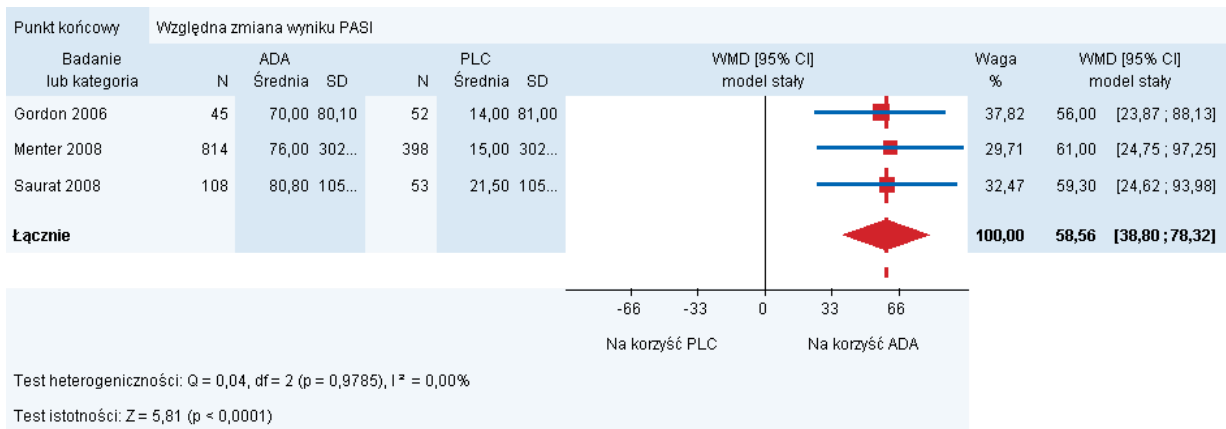
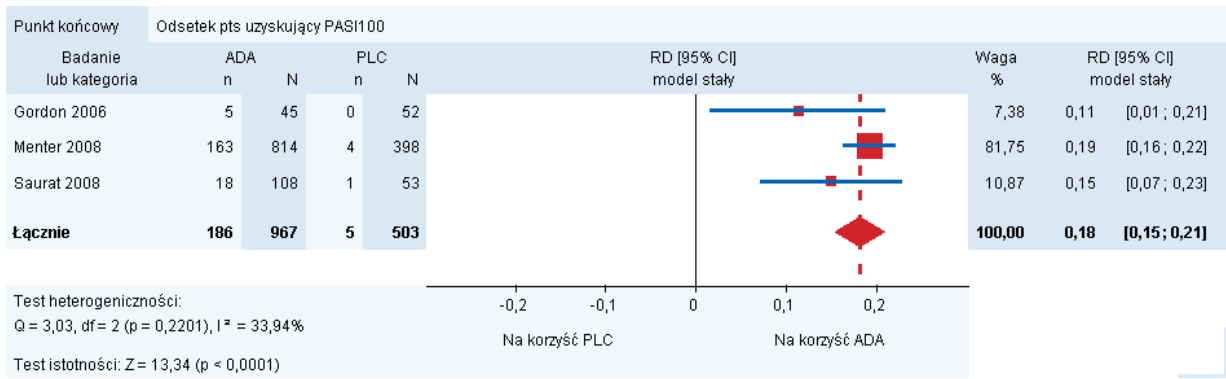
Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,07404
UST 90	0,73
UST 45	0,9434
ADA	0,262
ETA 100	0,4478
ETA 50	0,6778
PLC	0,3649

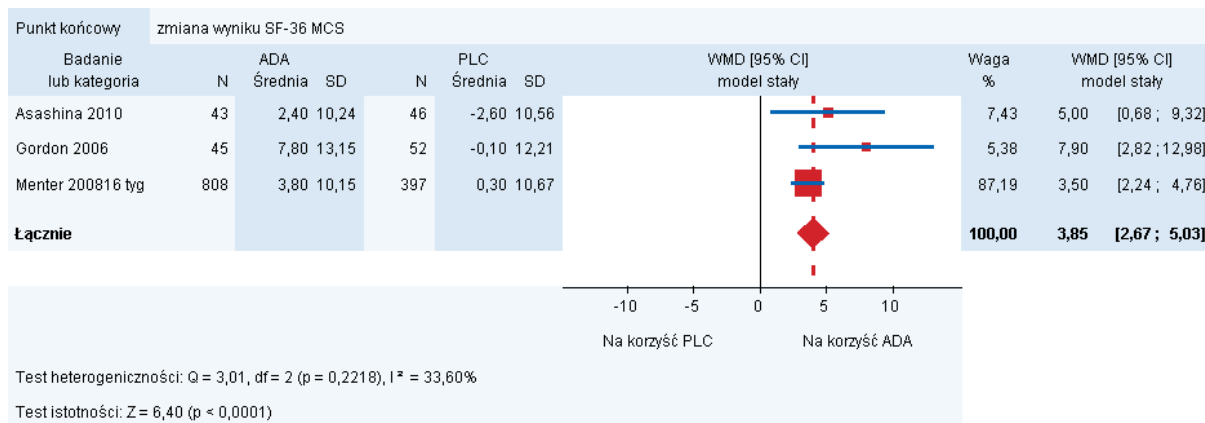
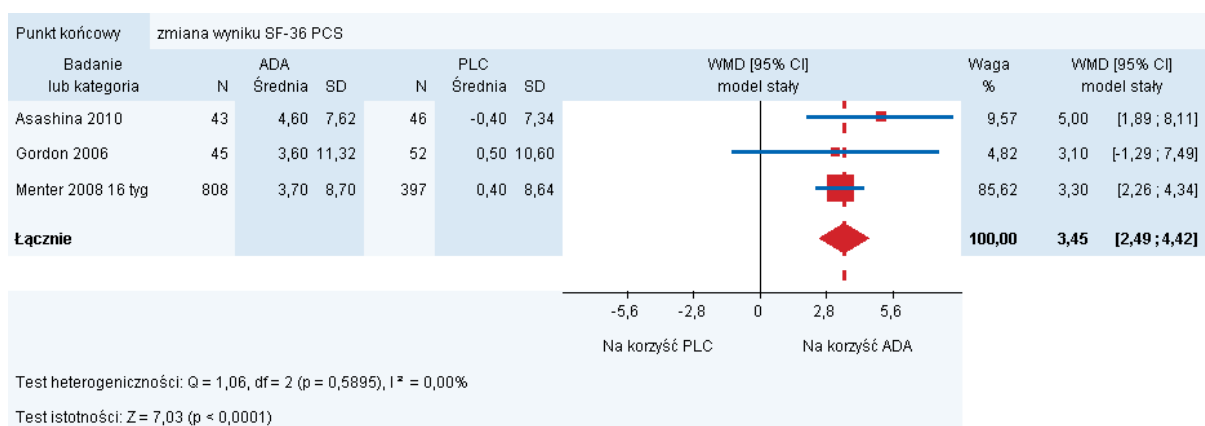
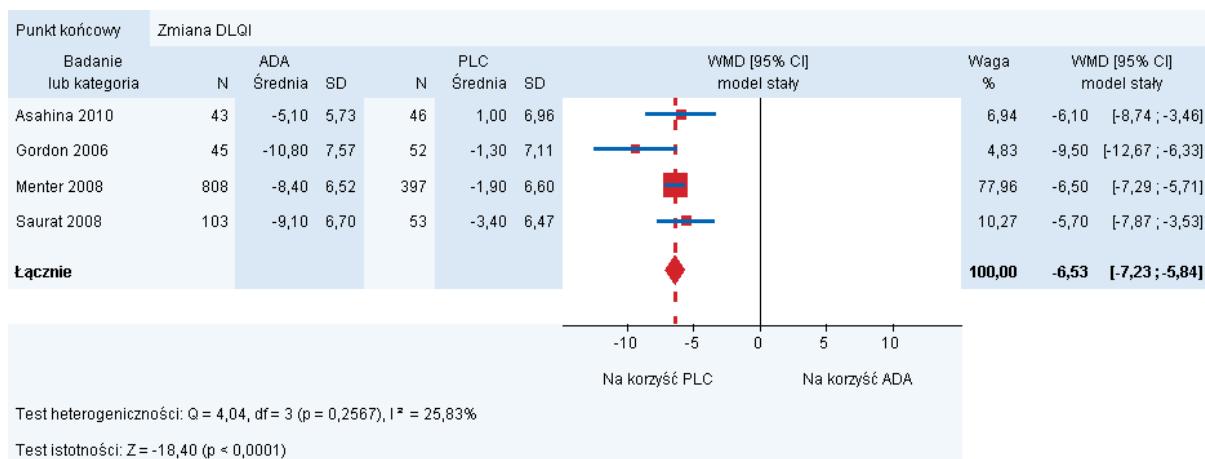
20.6. Metaanalizy

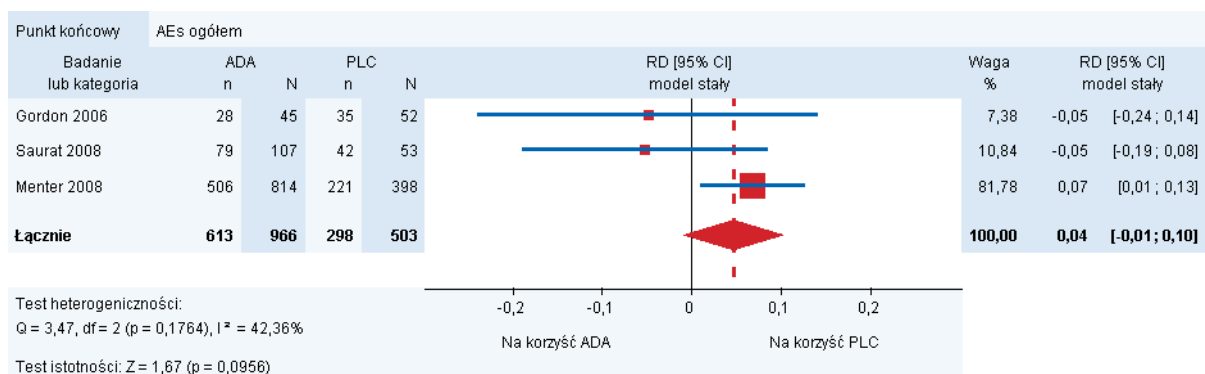
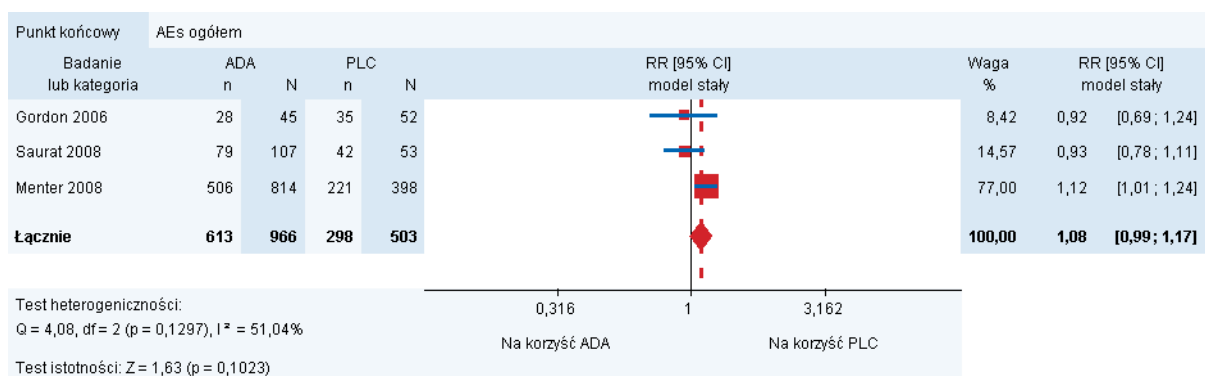
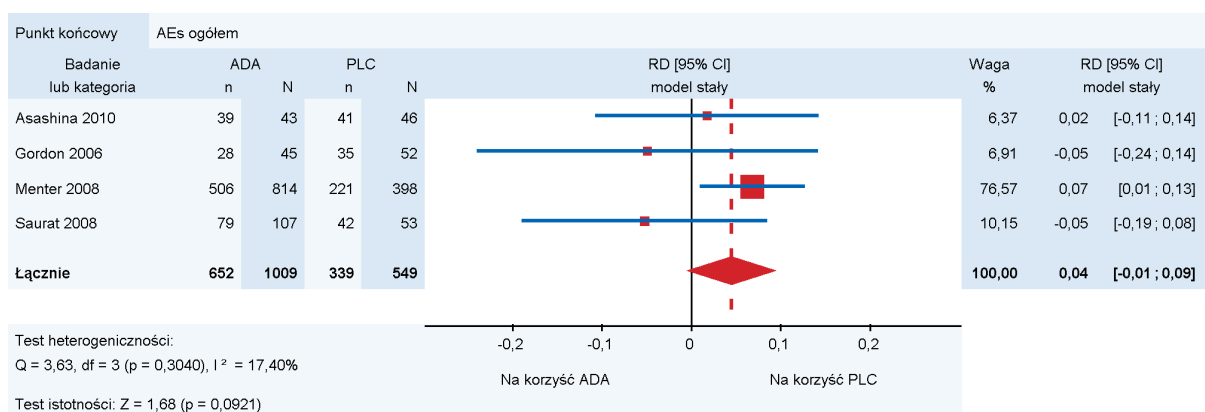
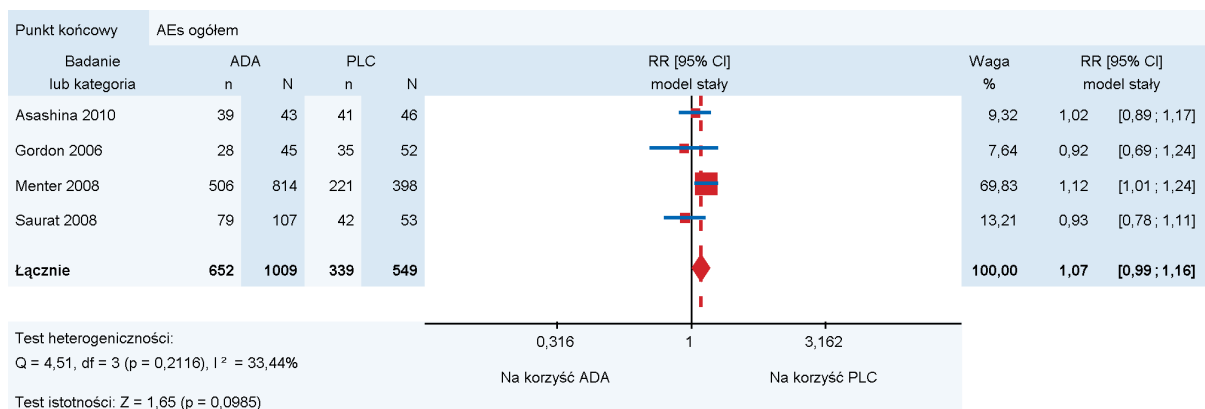


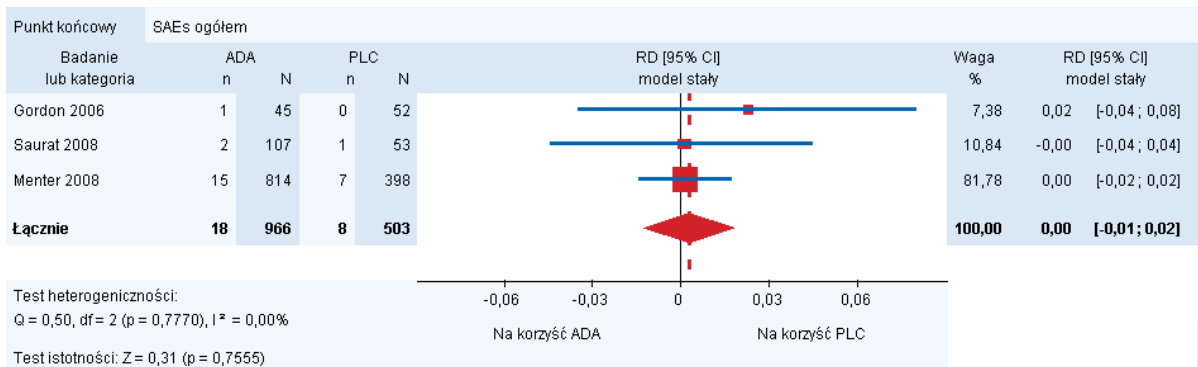
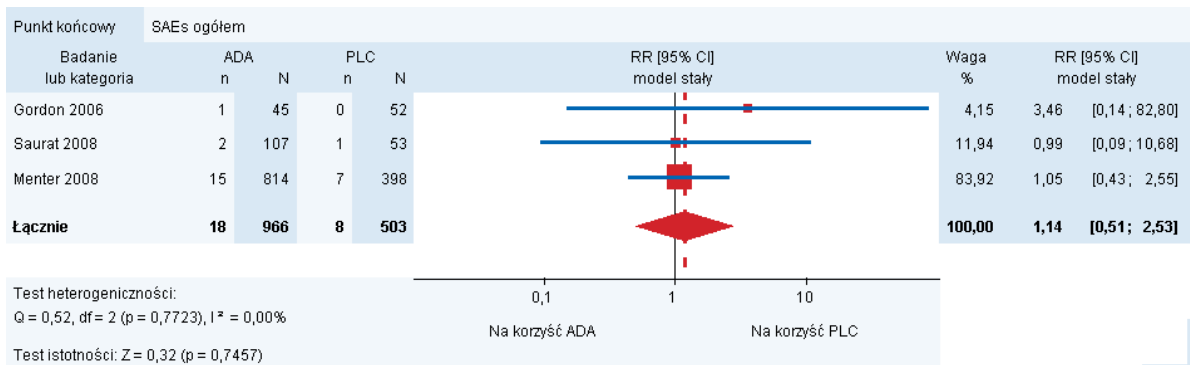
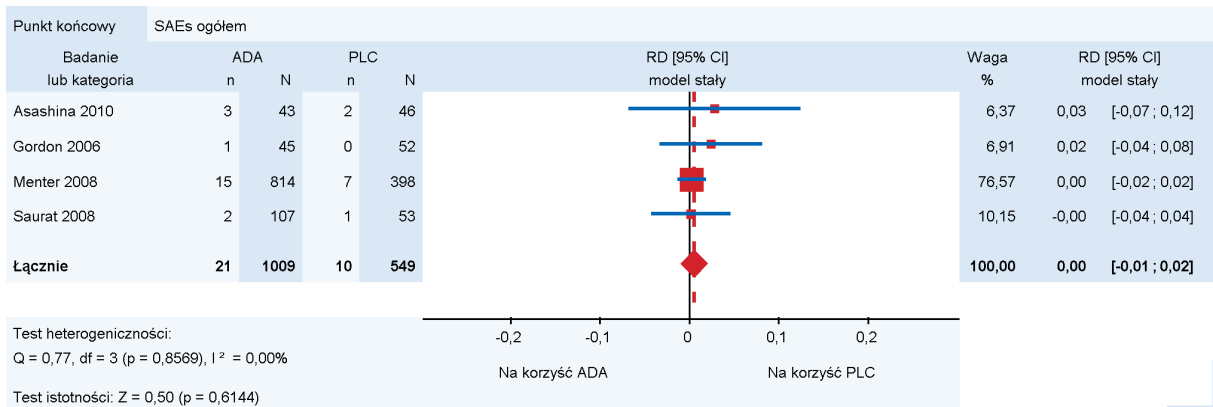
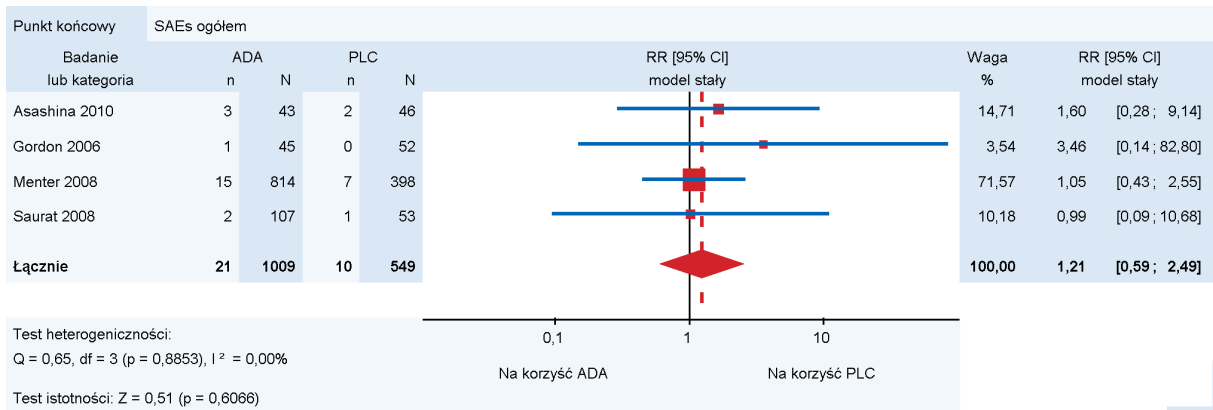


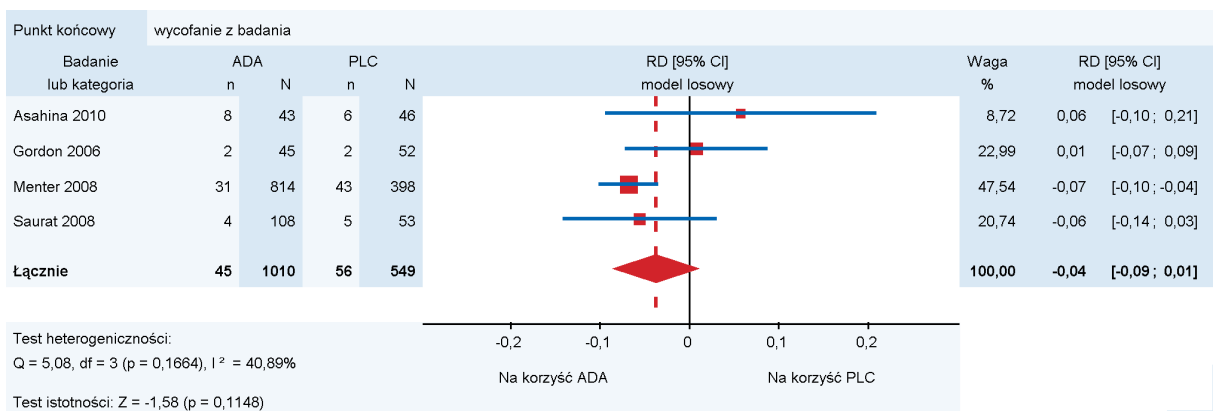
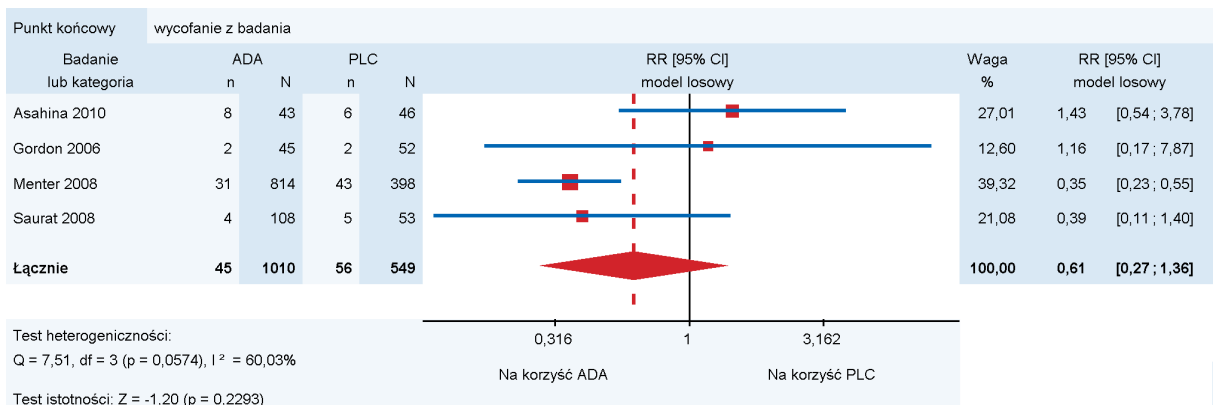
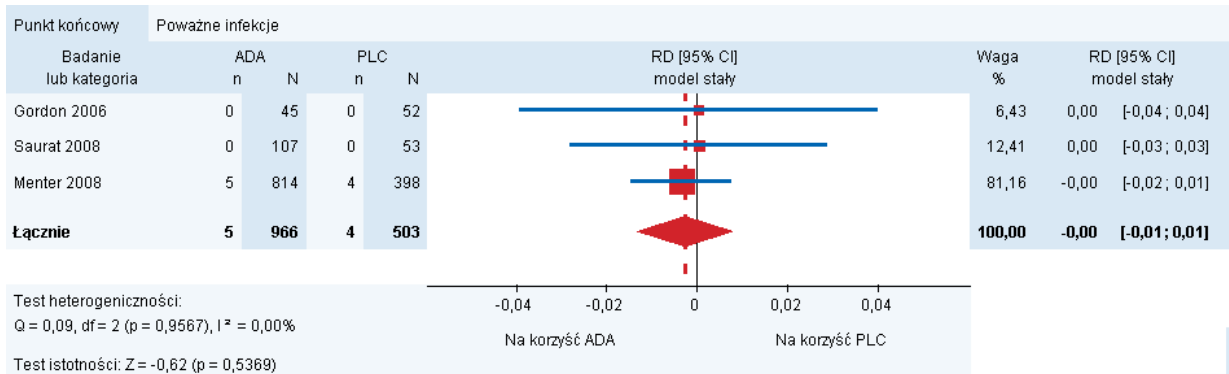
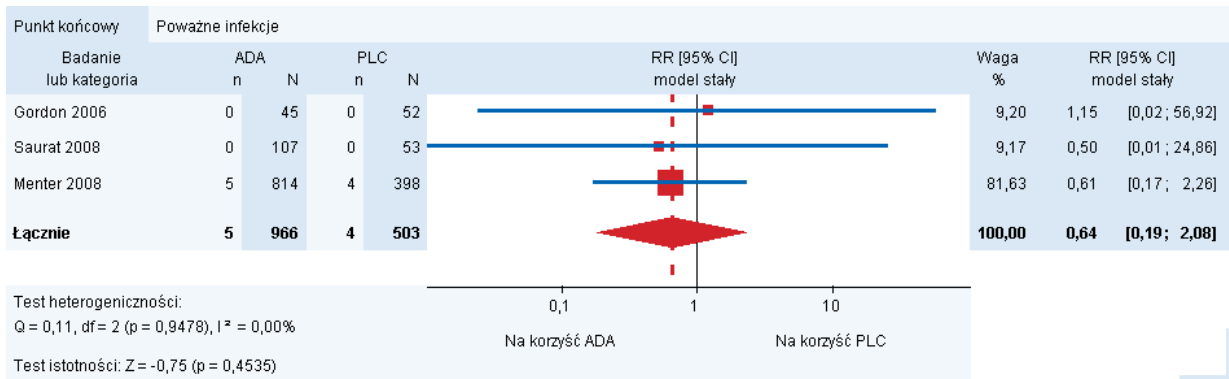


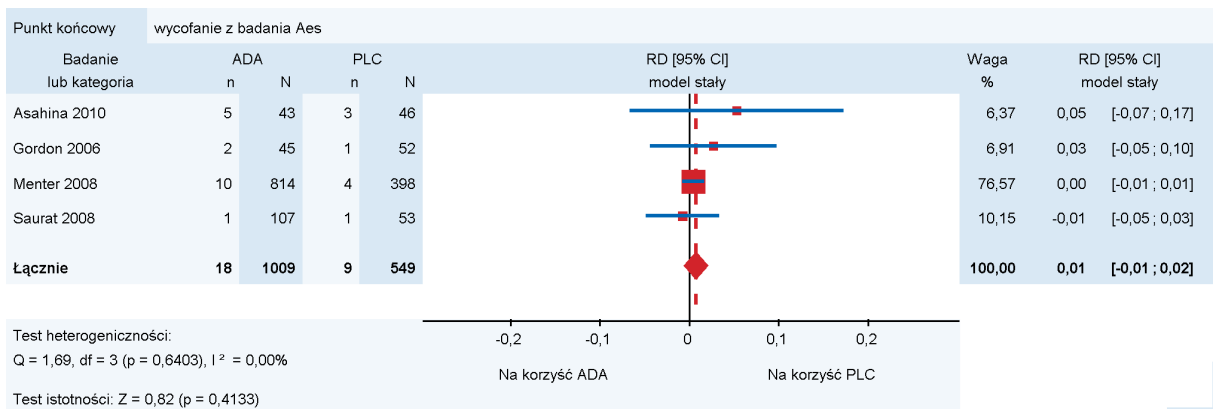
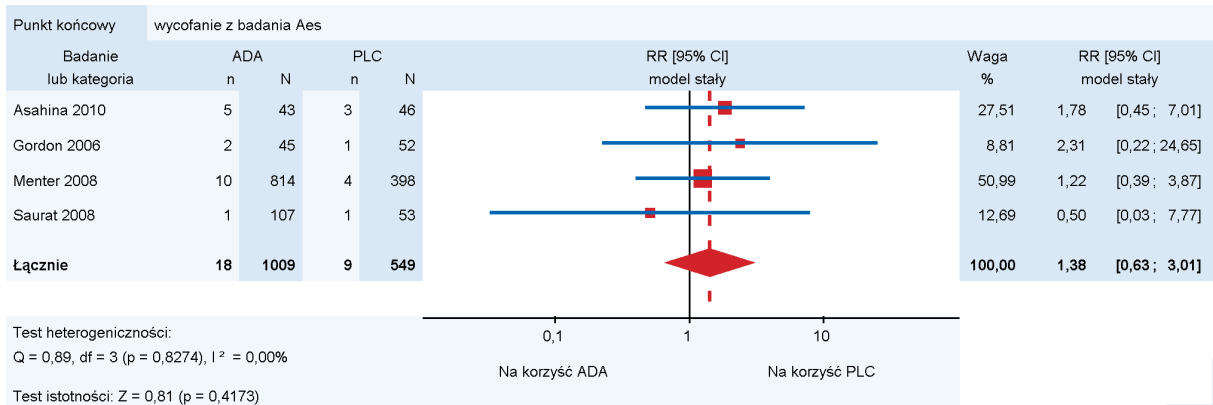
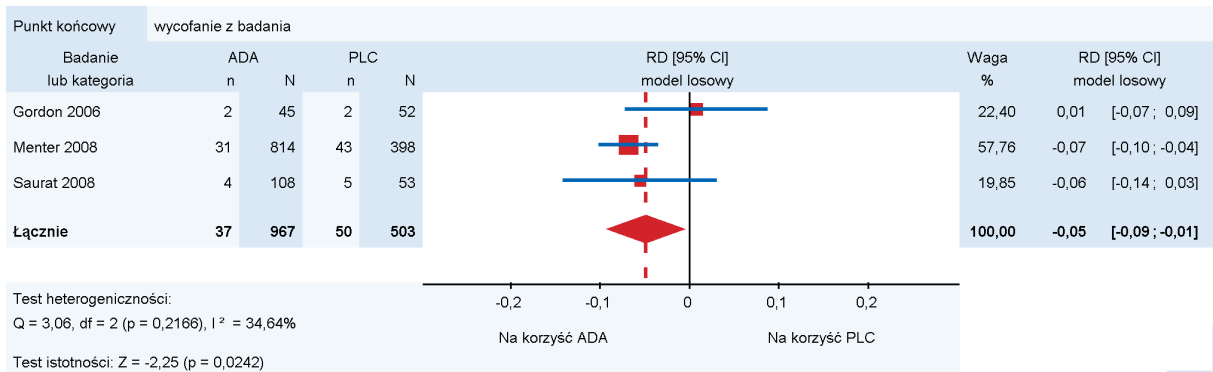
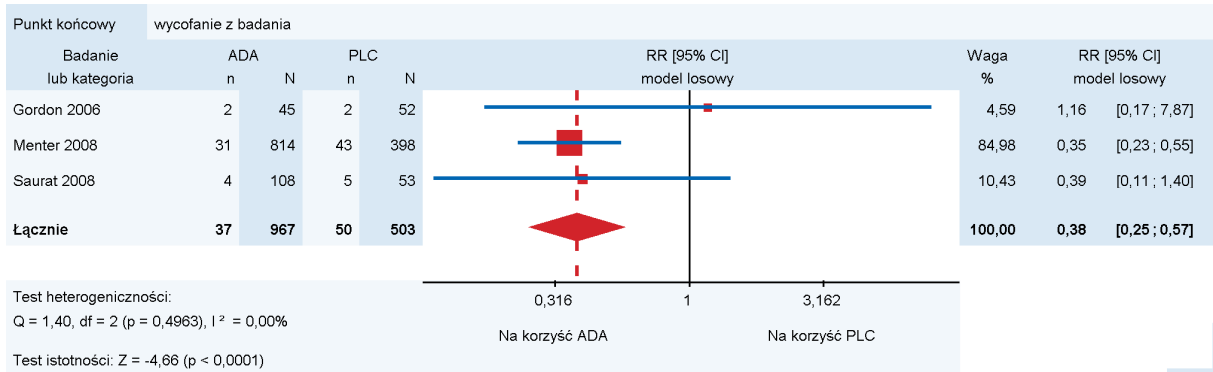


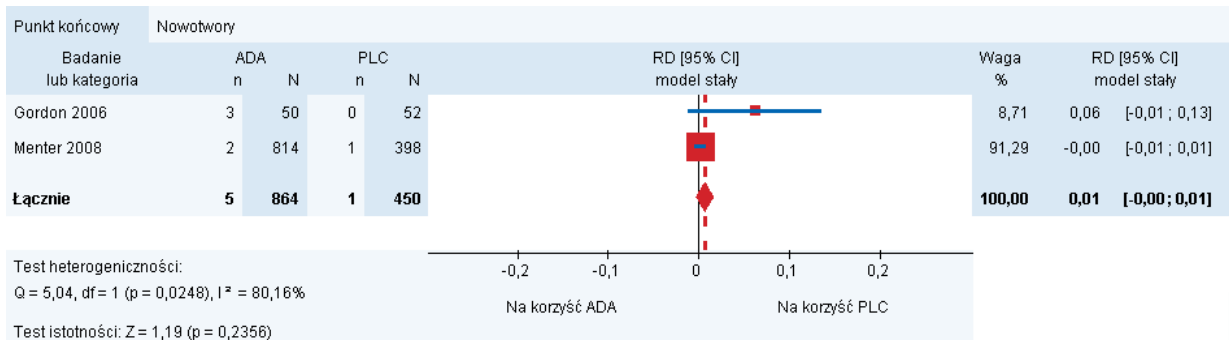
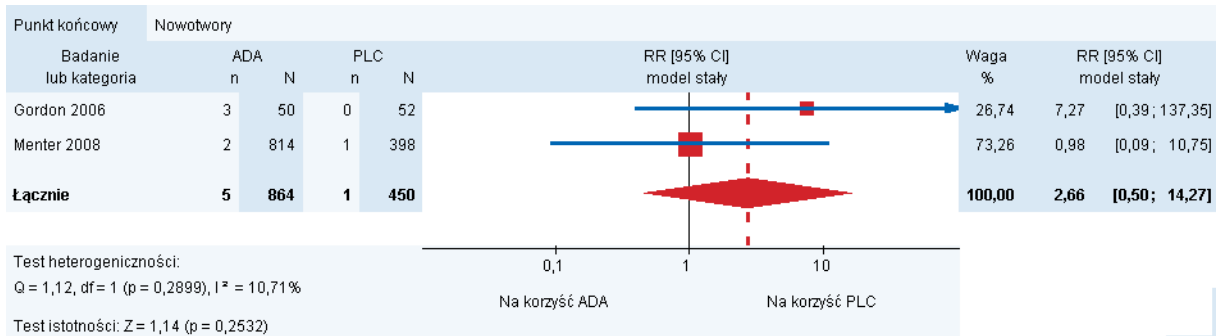
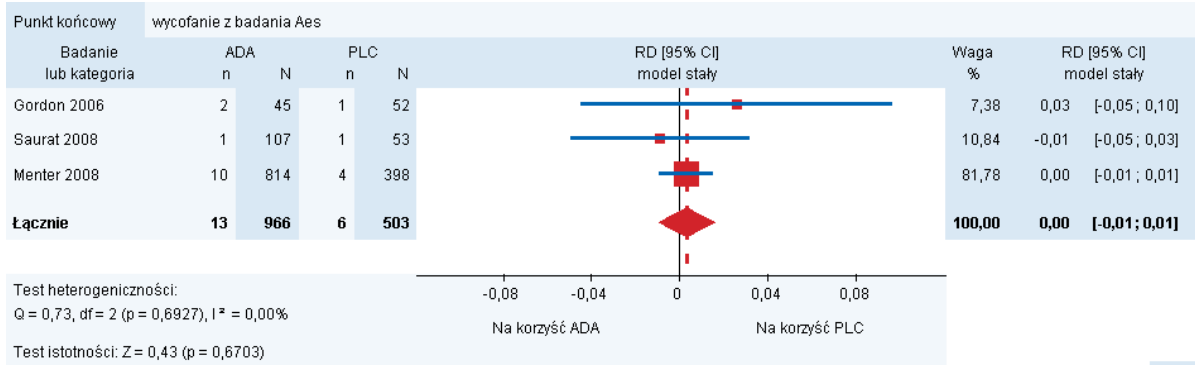
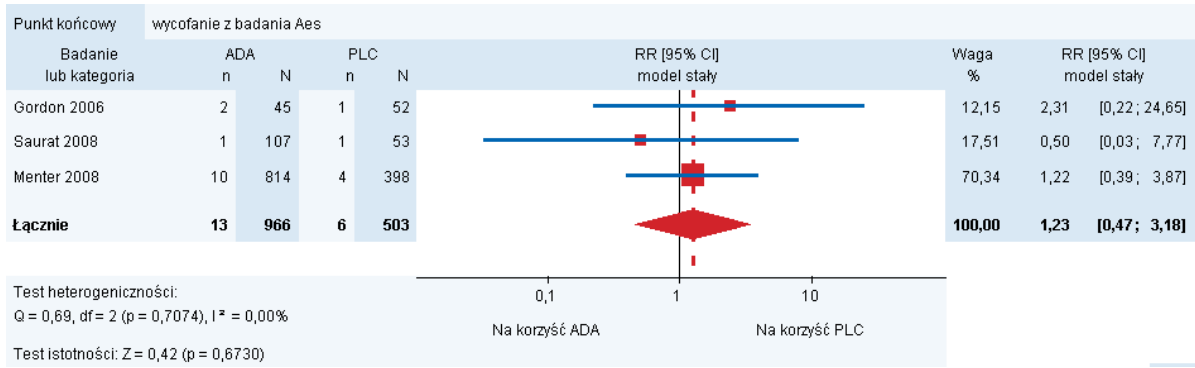


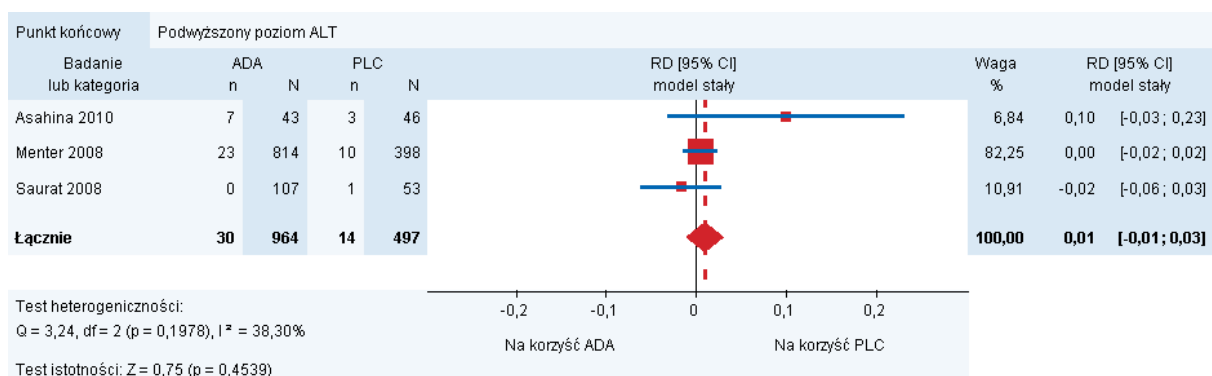
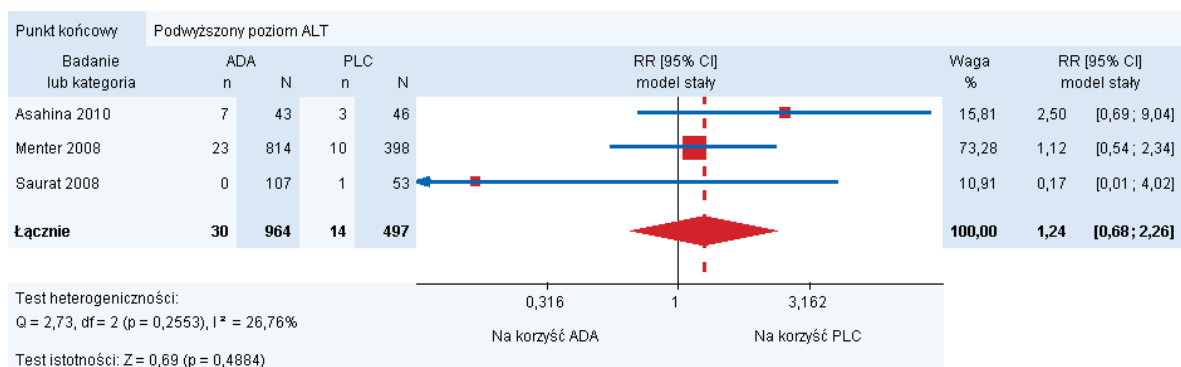
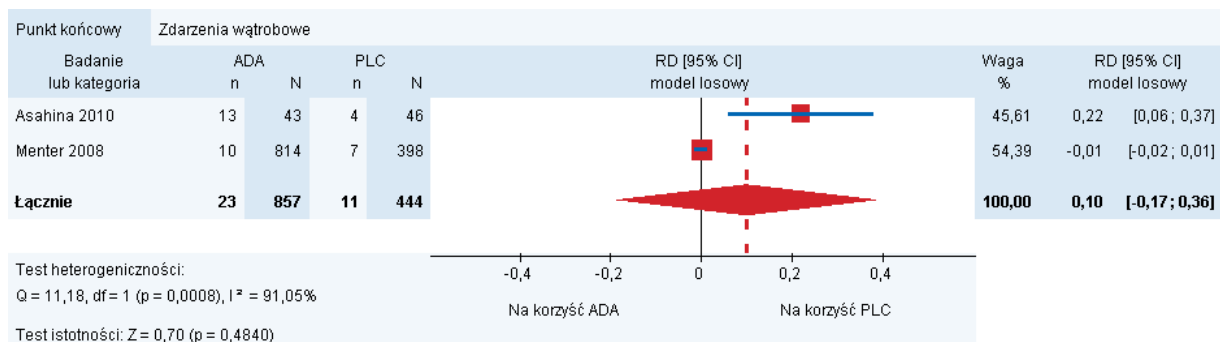
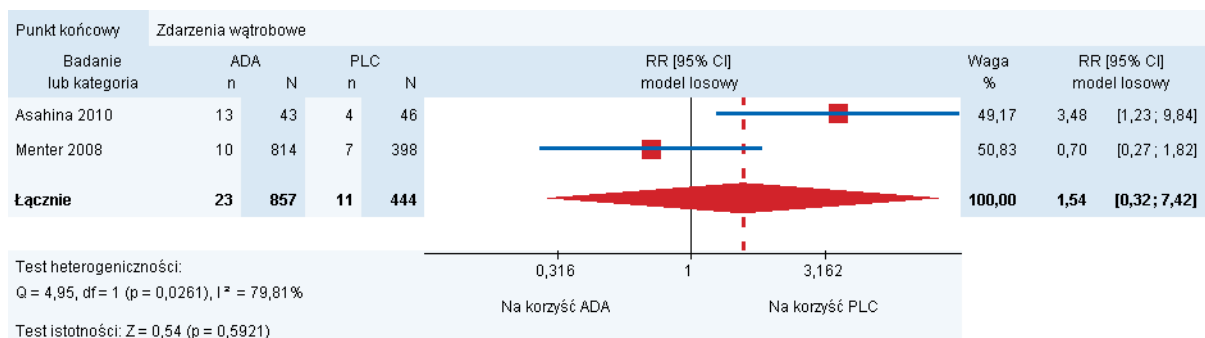


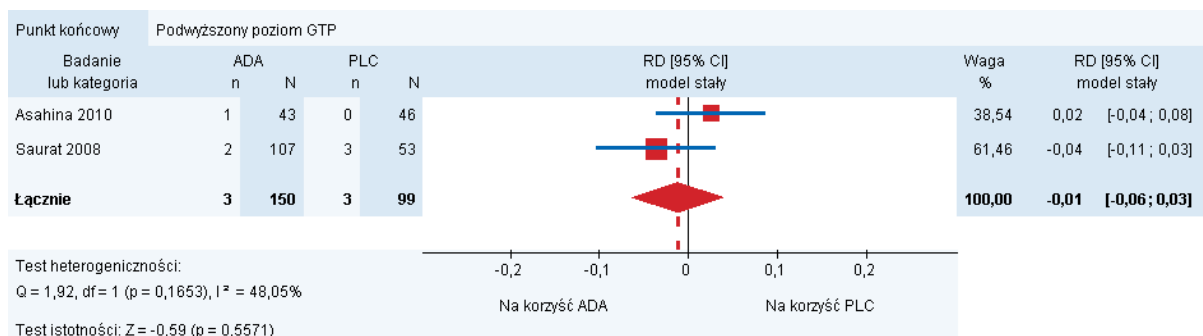
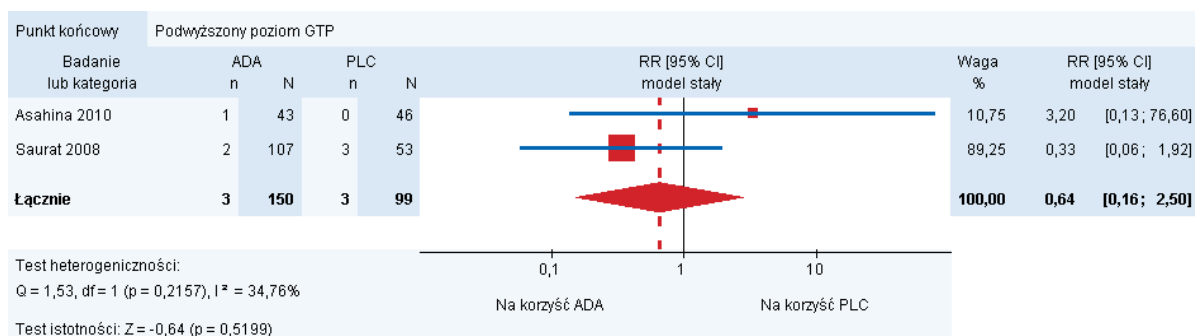
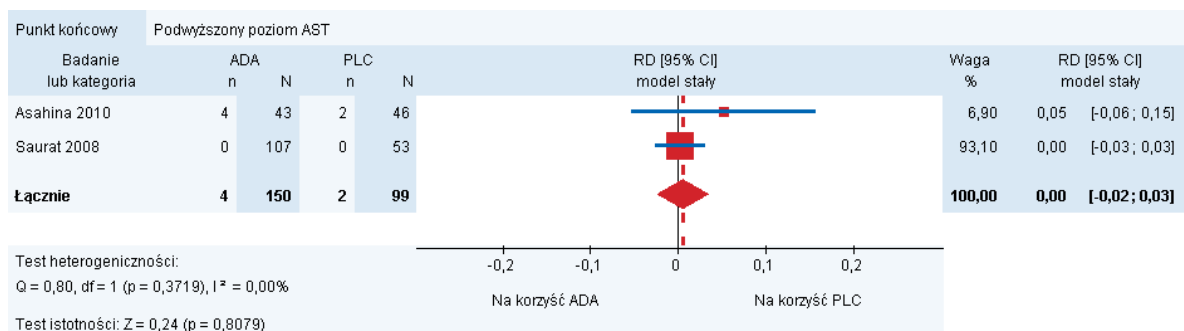
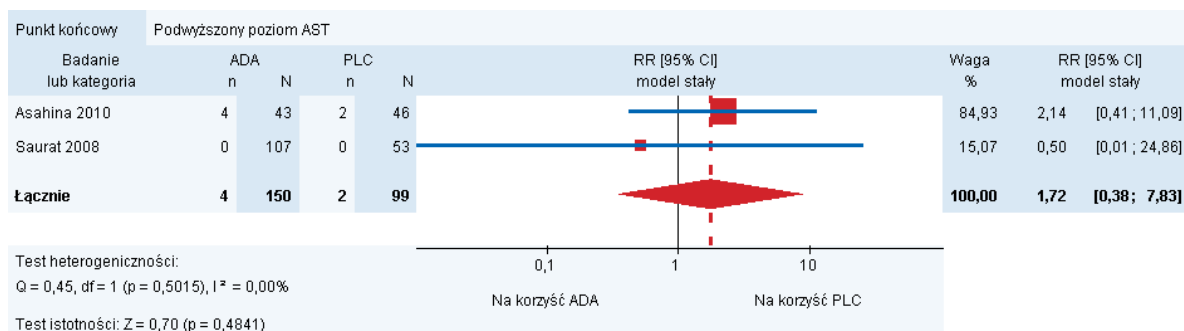


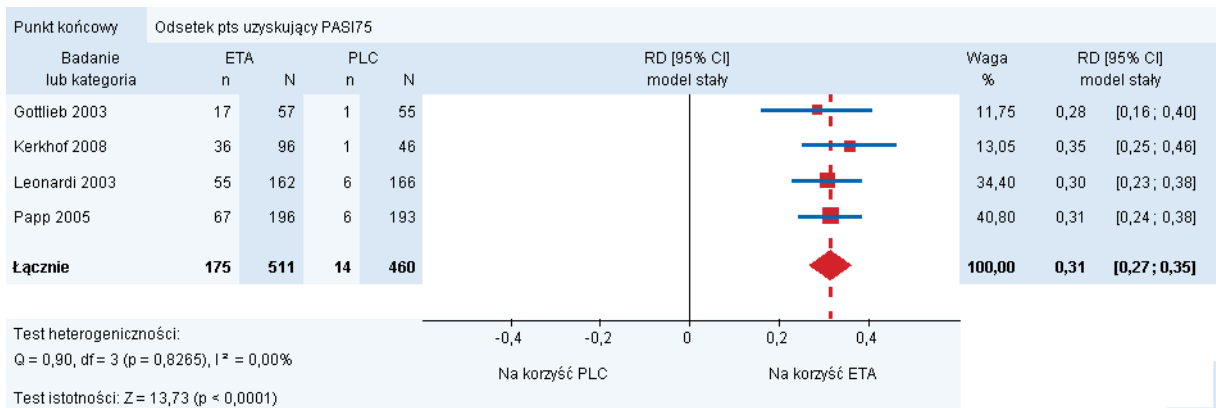
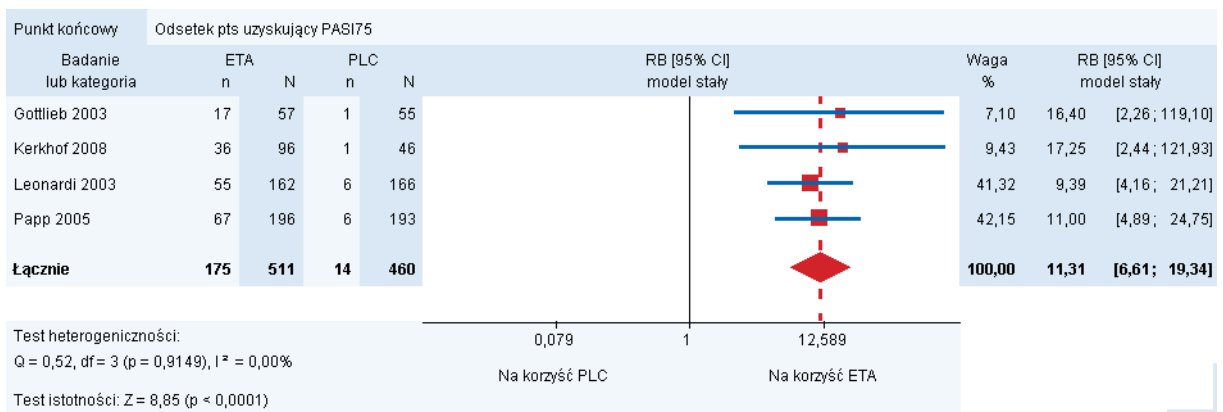
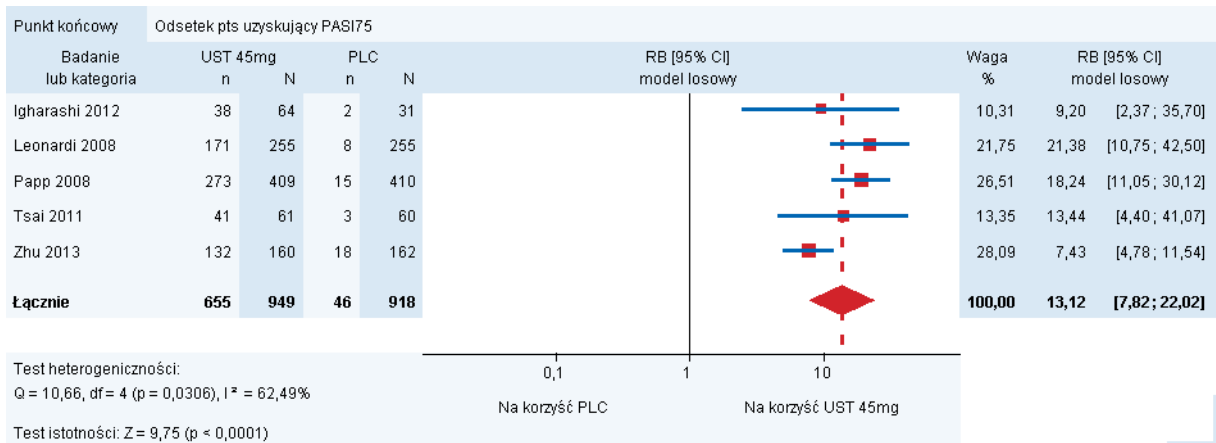


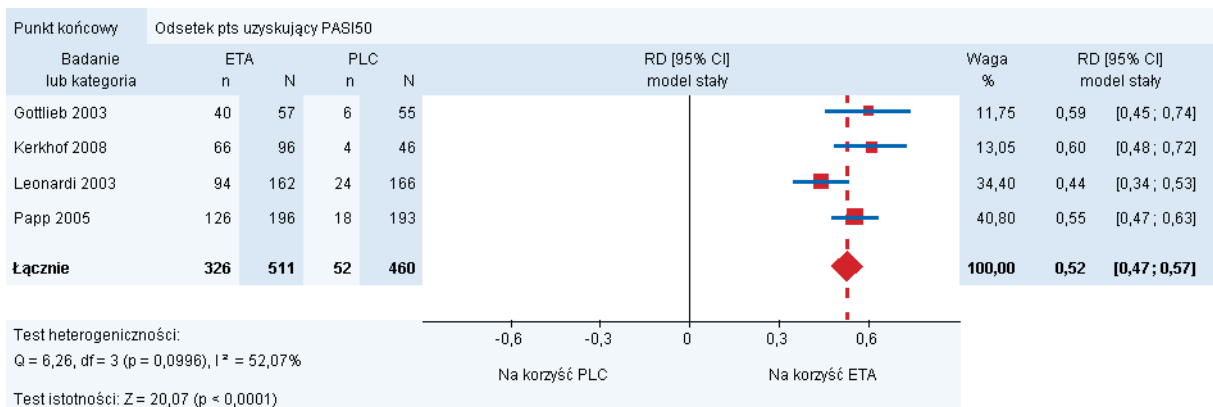
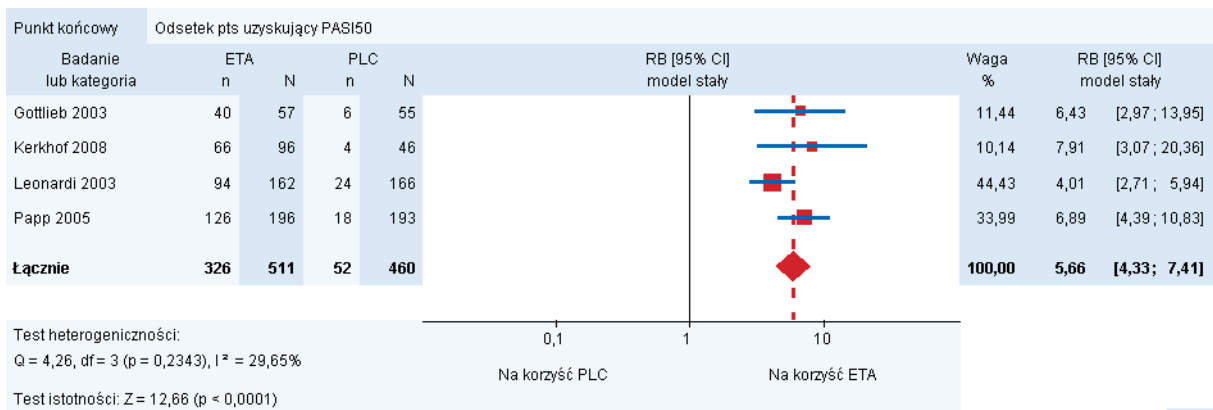
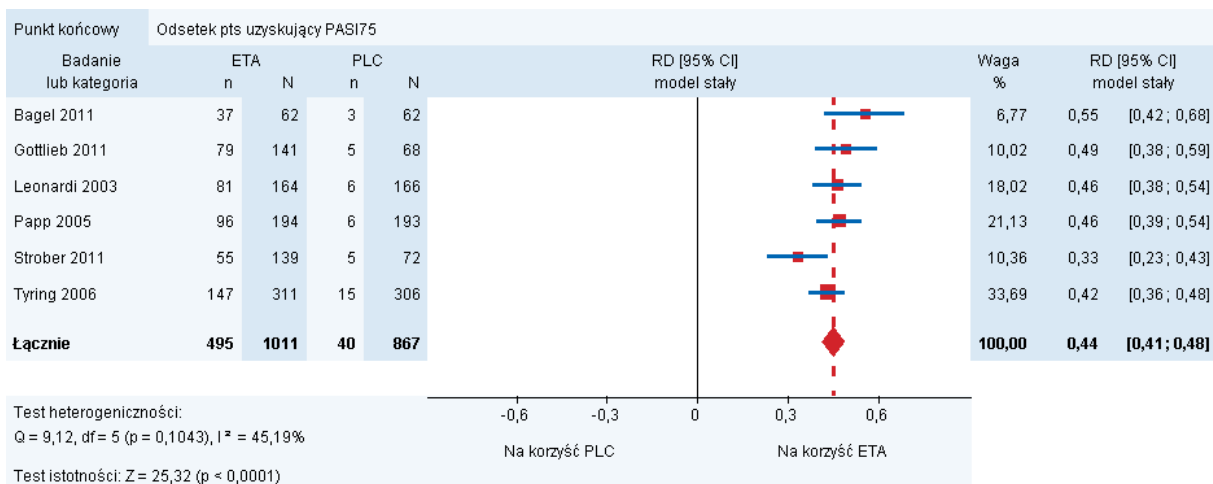
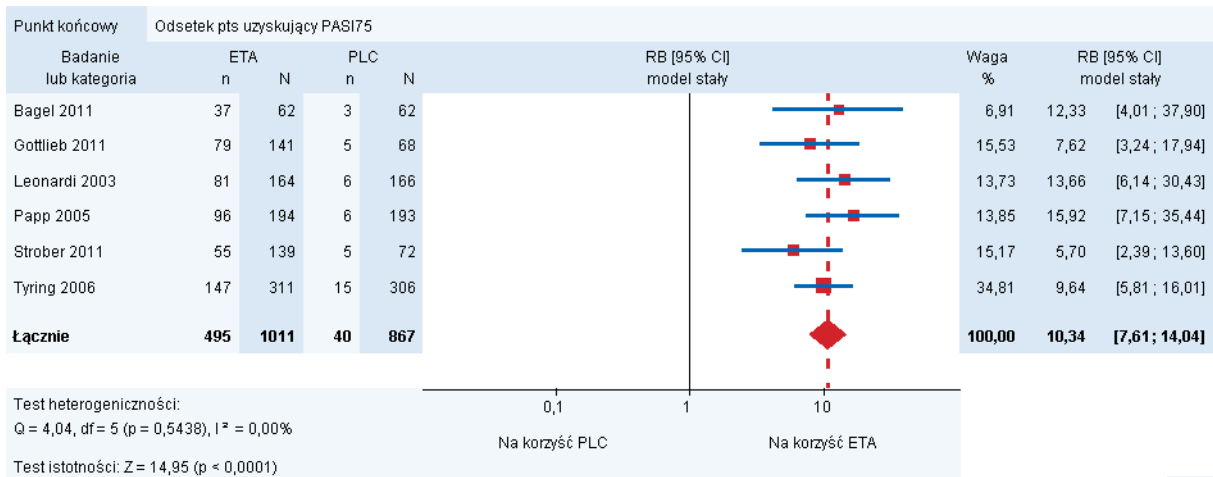


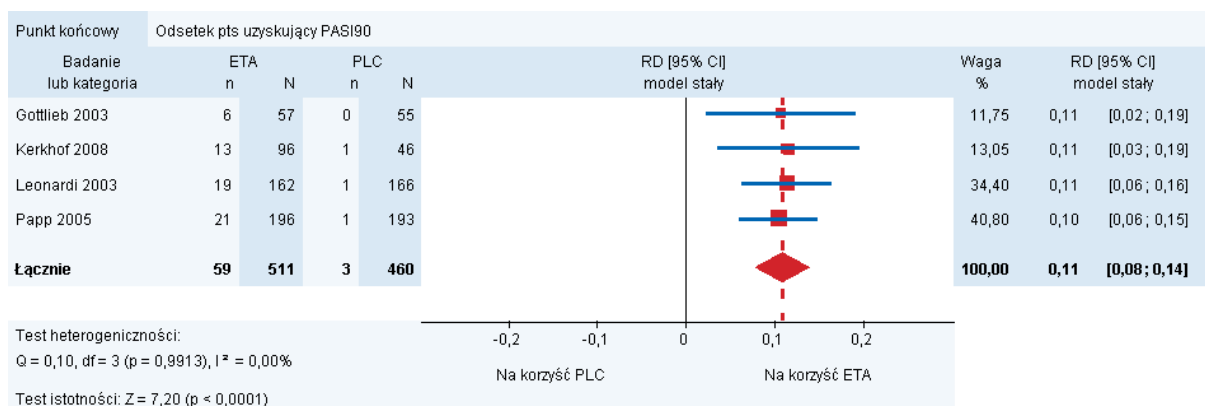
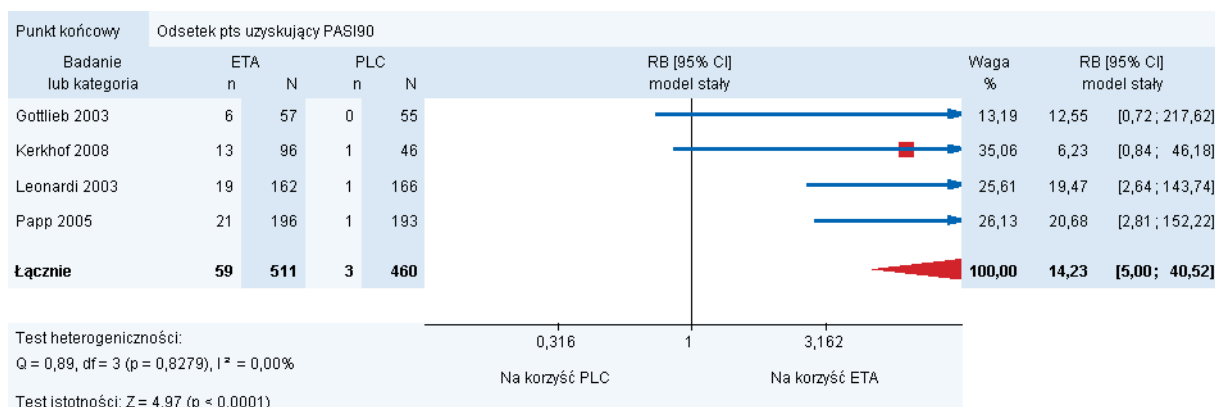
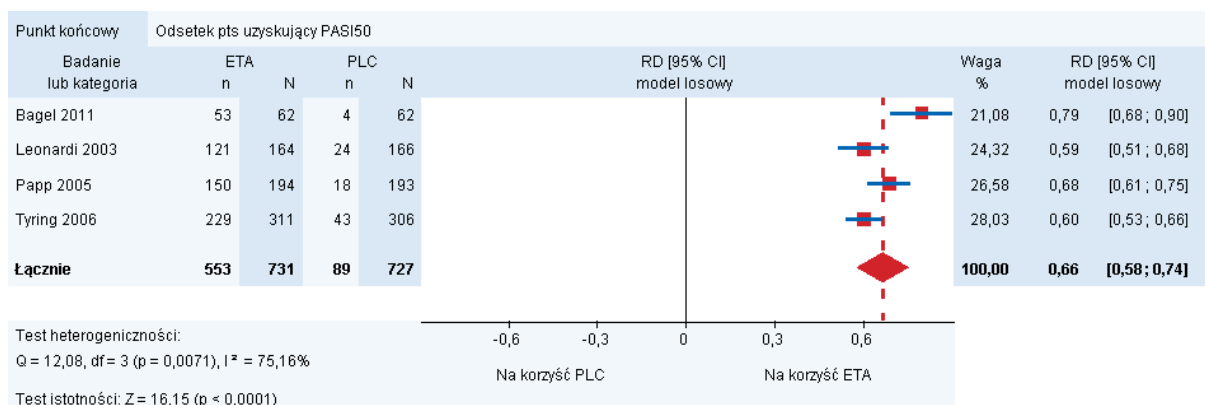
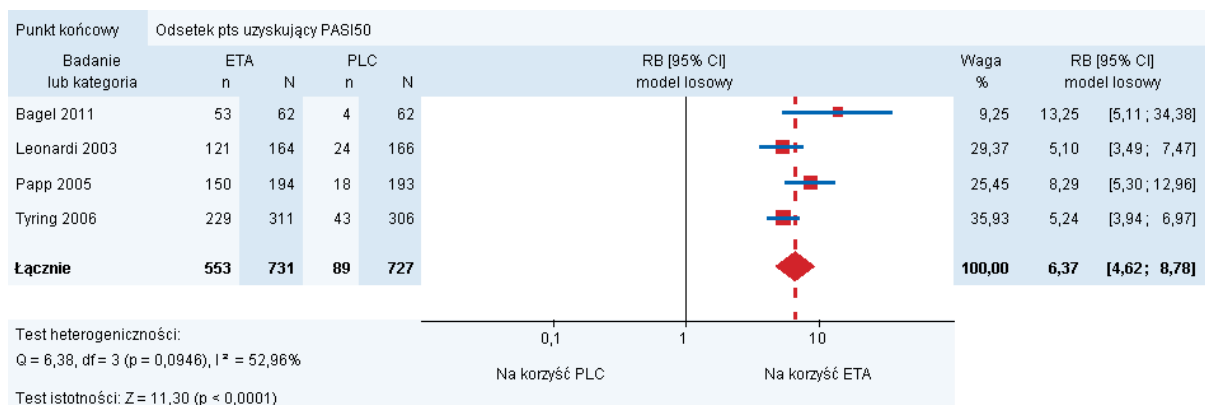


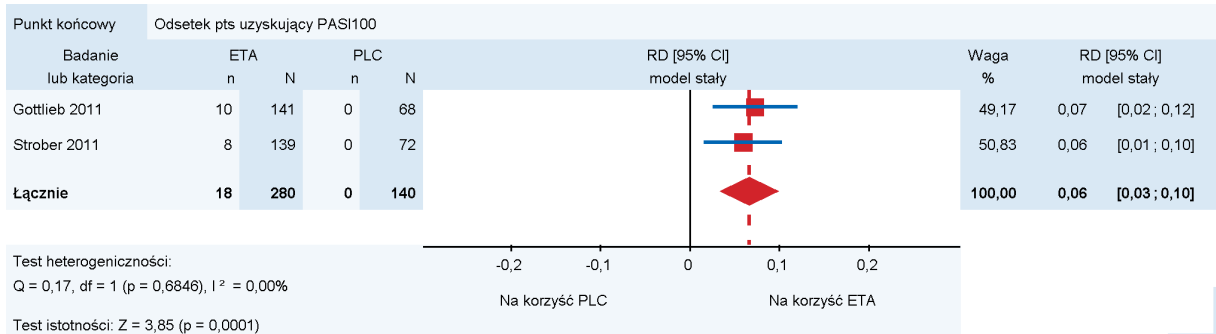
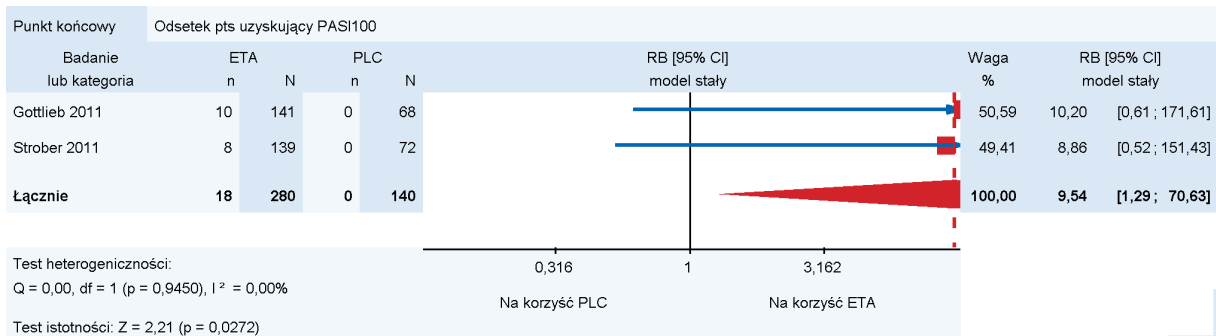
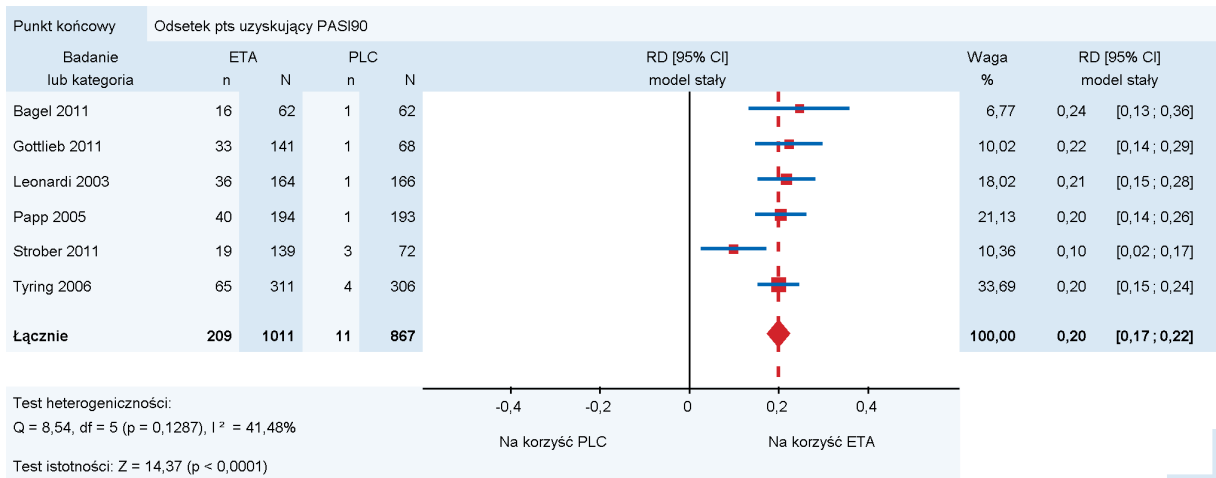
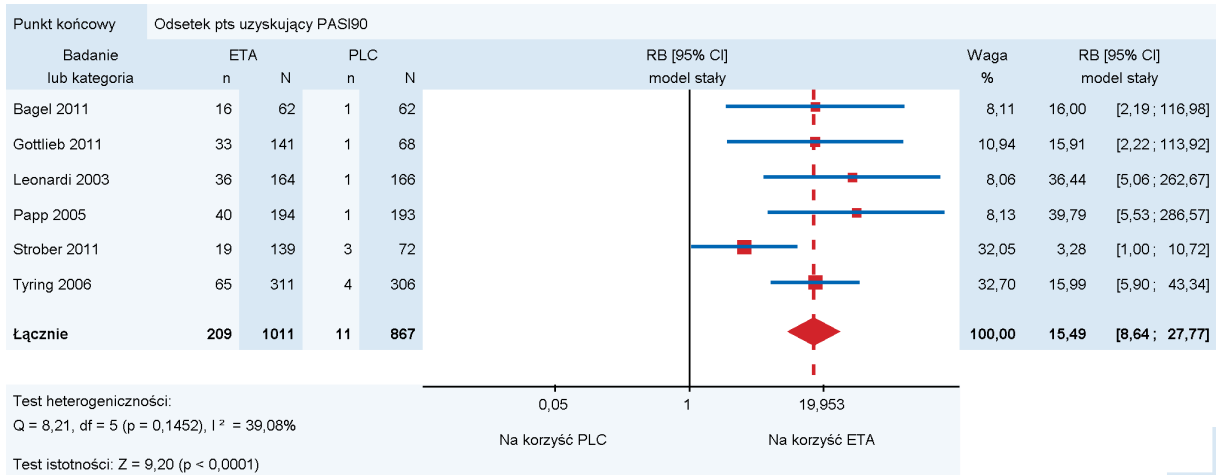


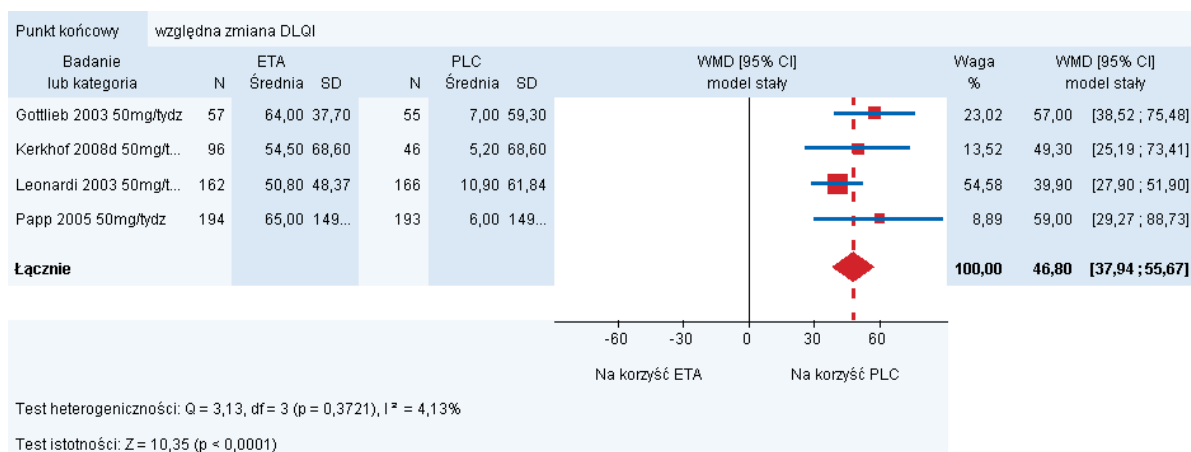
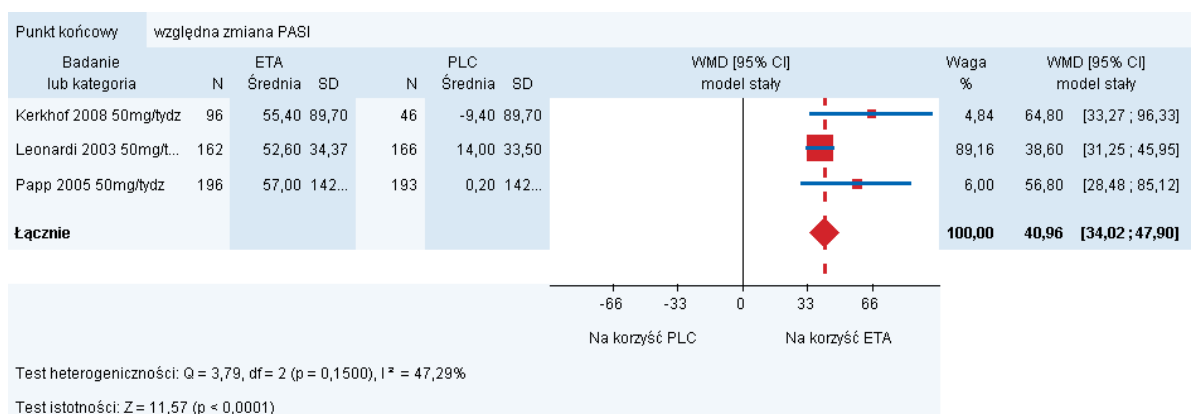
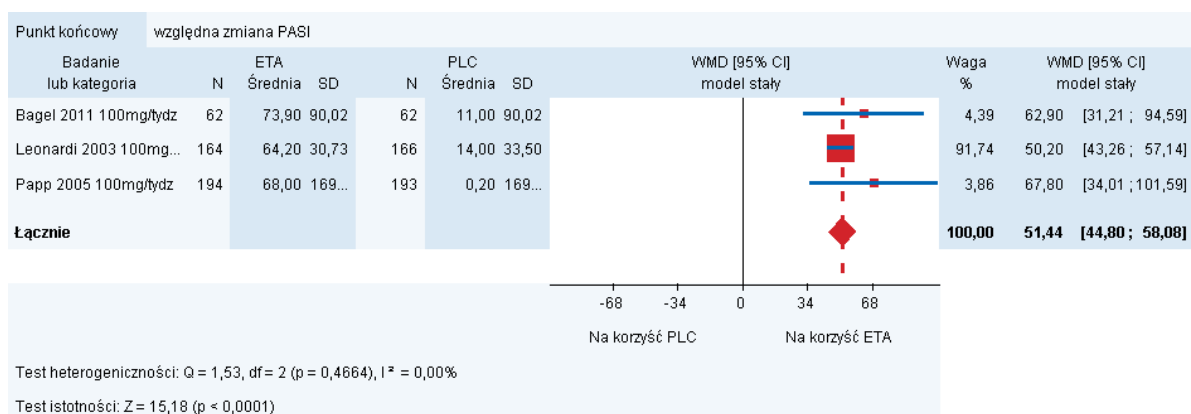


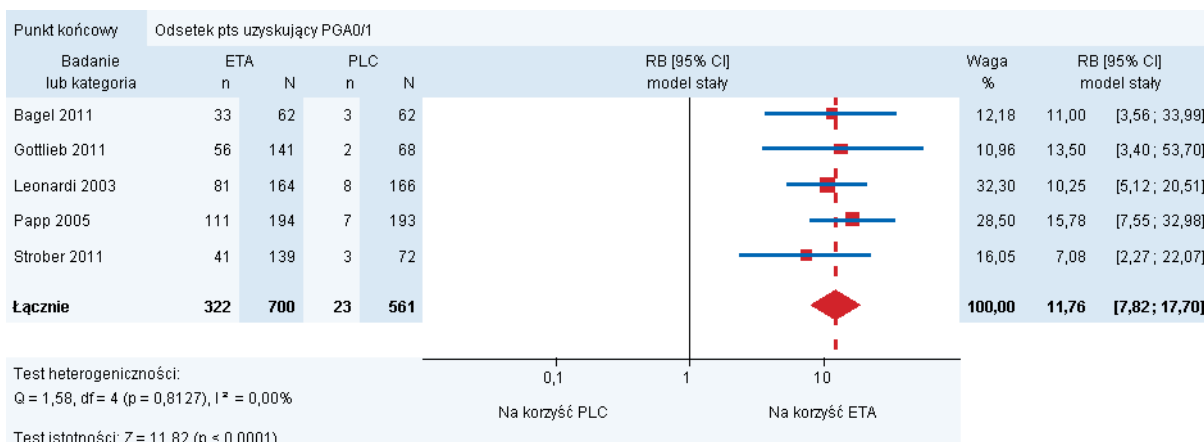
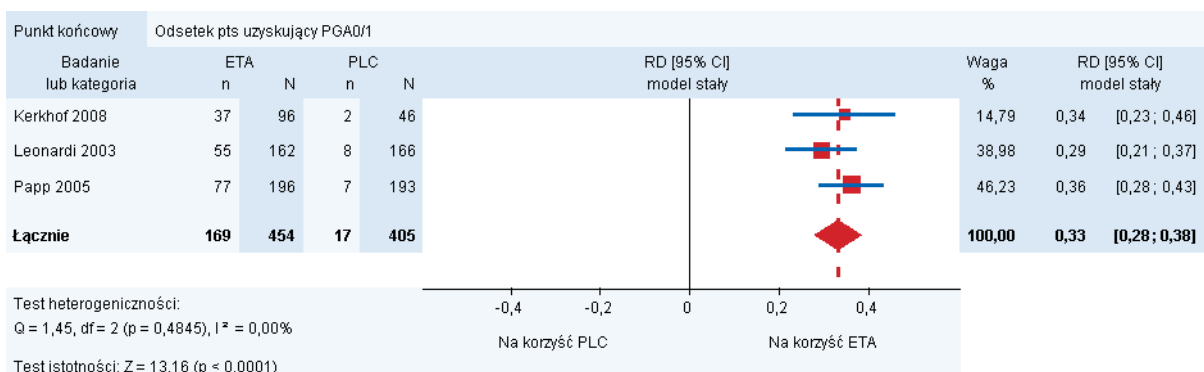
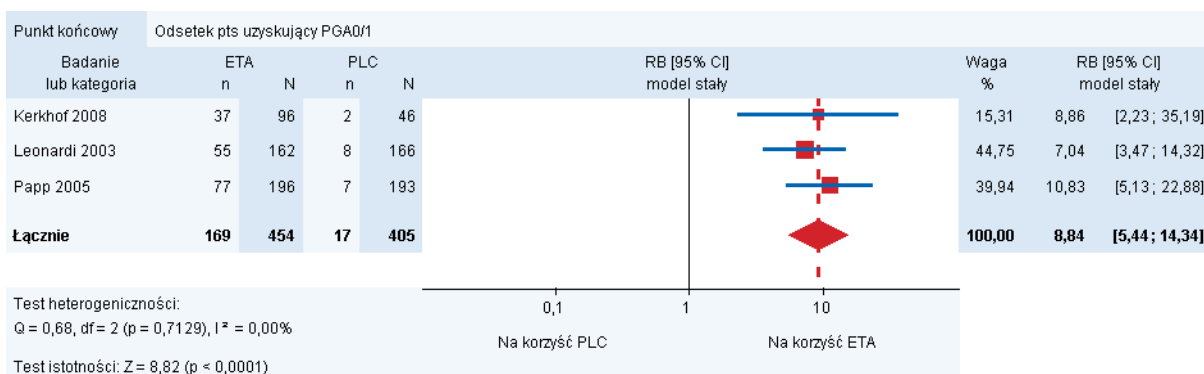
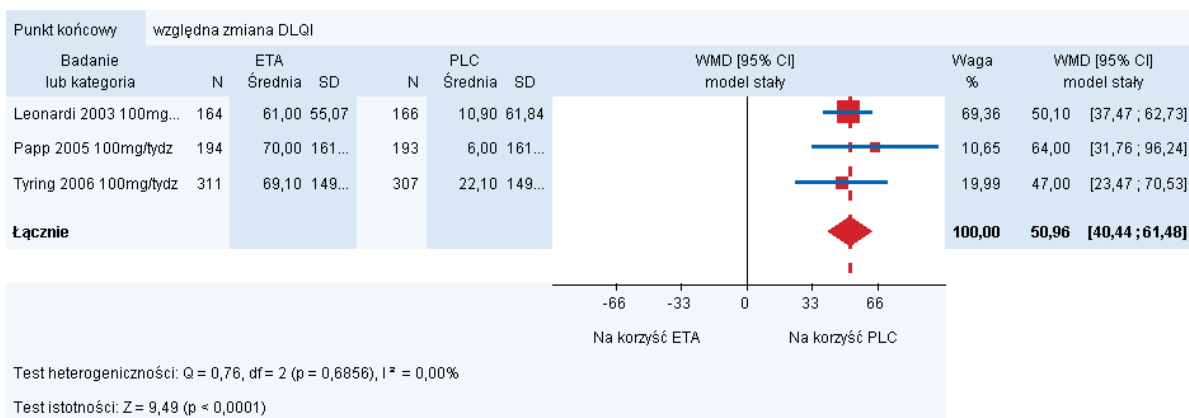


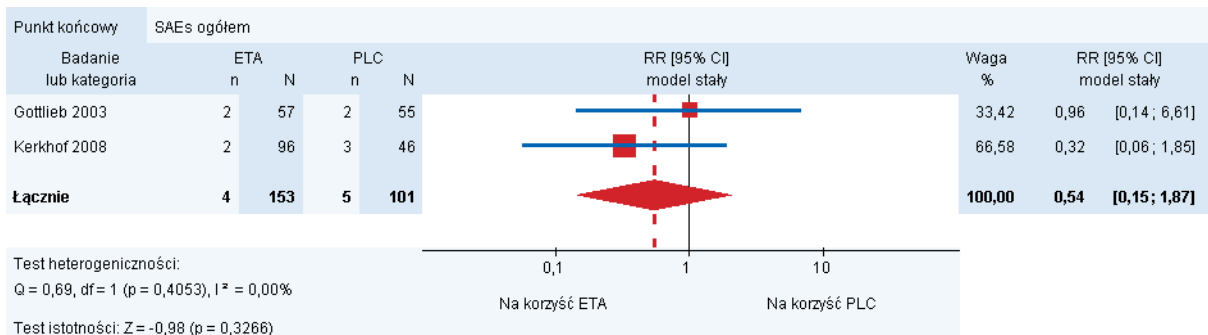
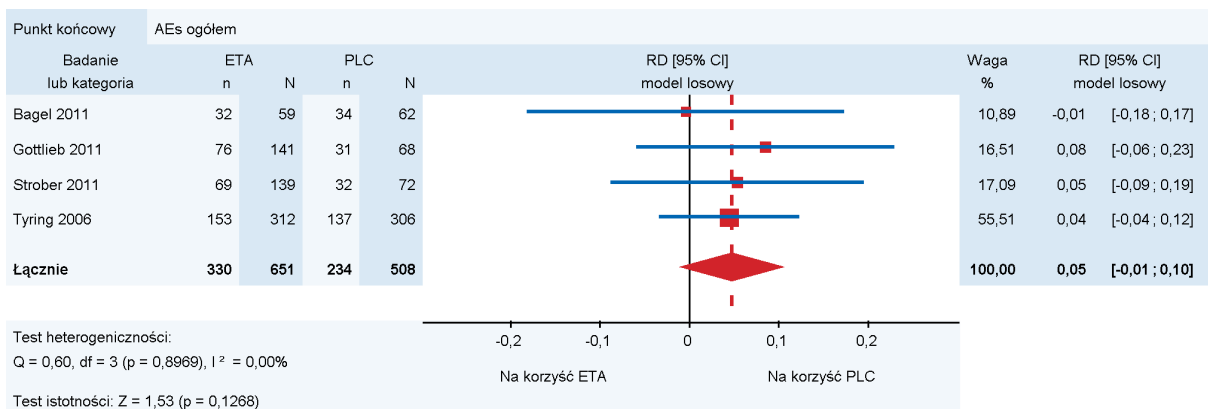
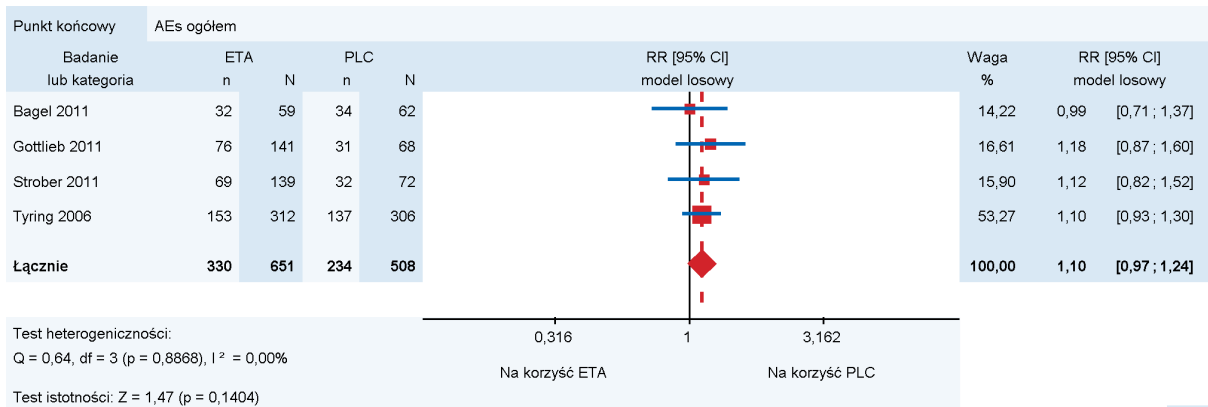
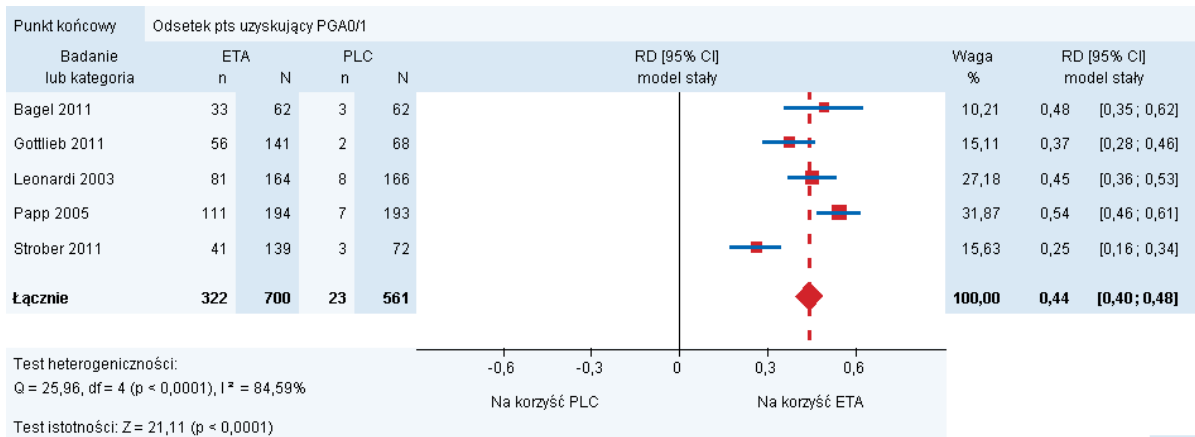


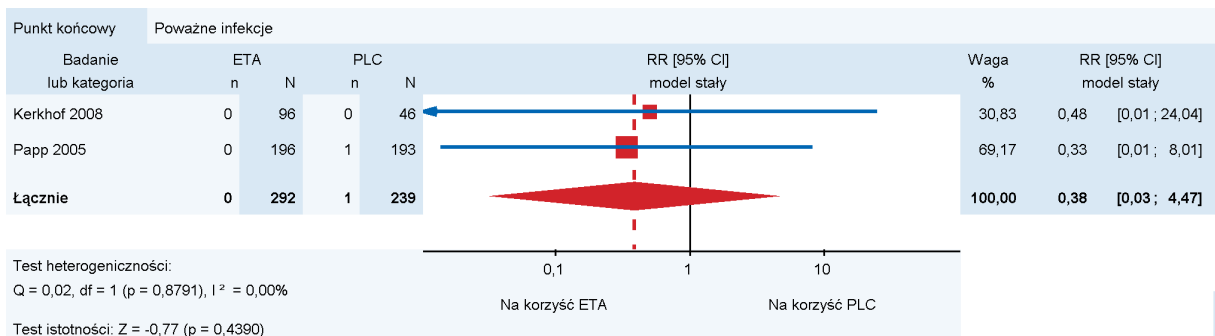
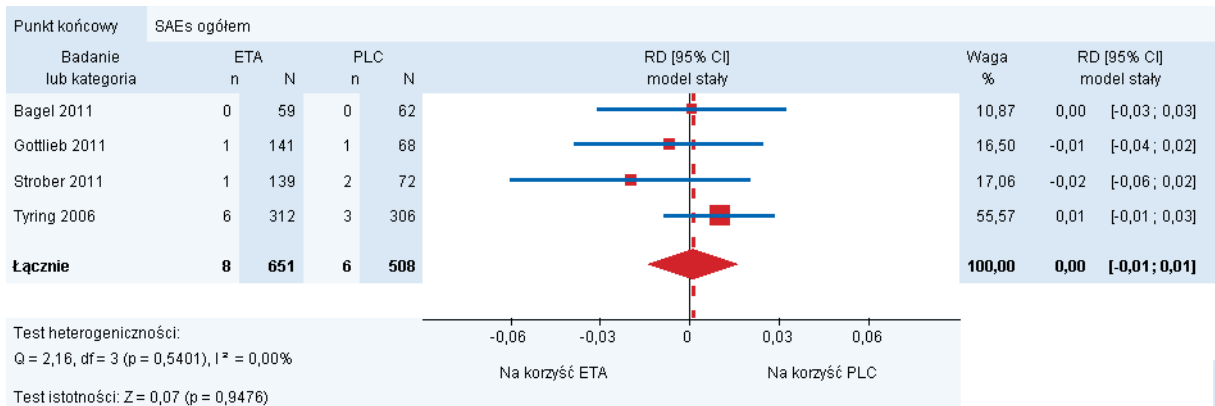
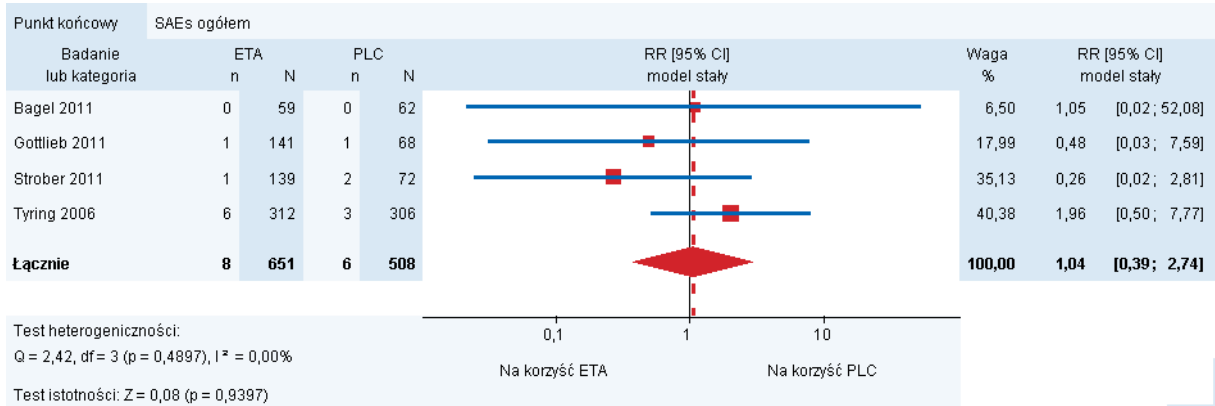
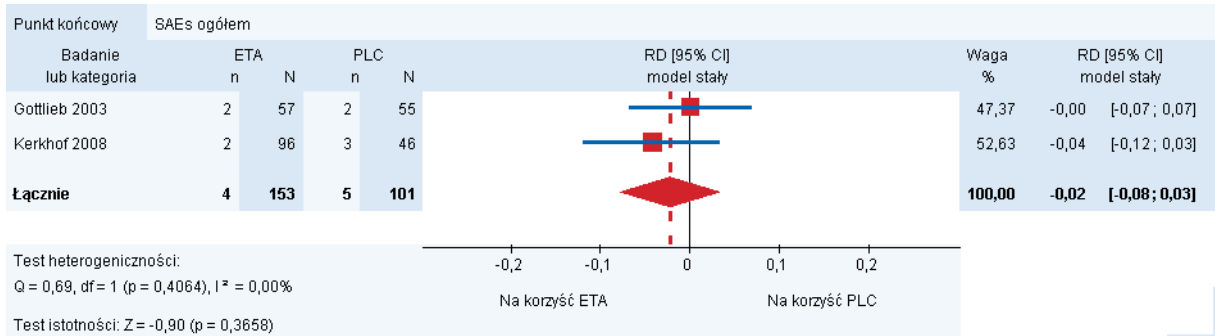


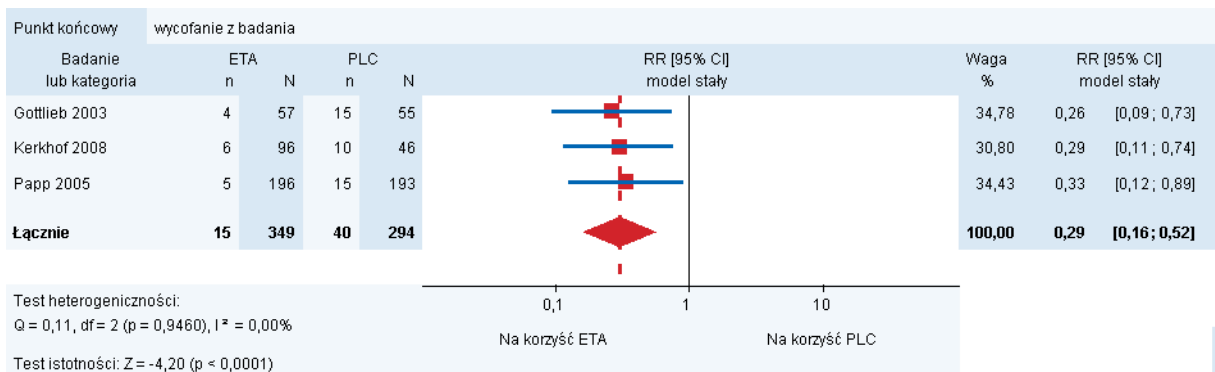
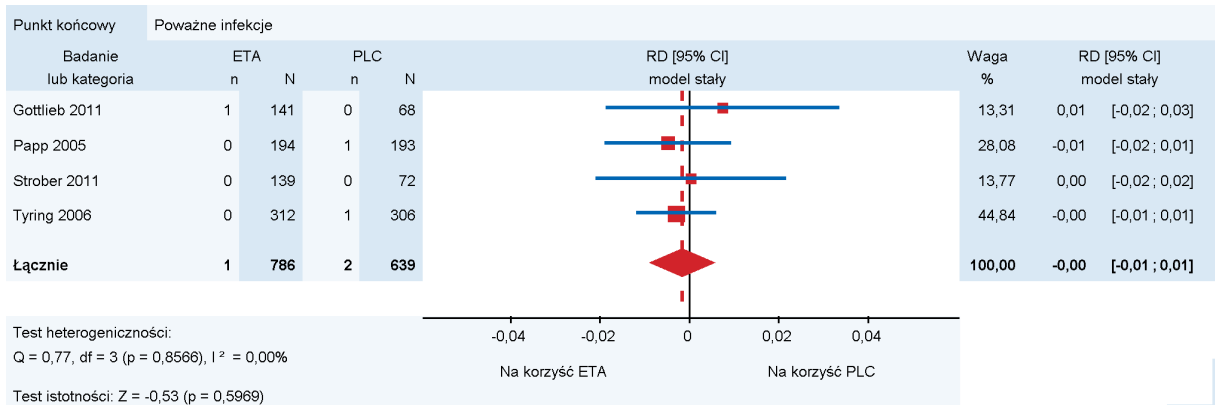
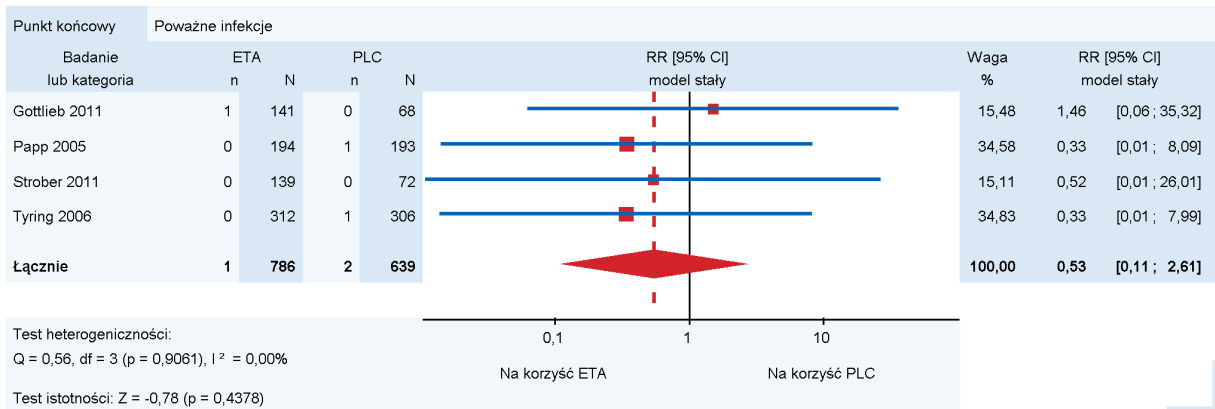
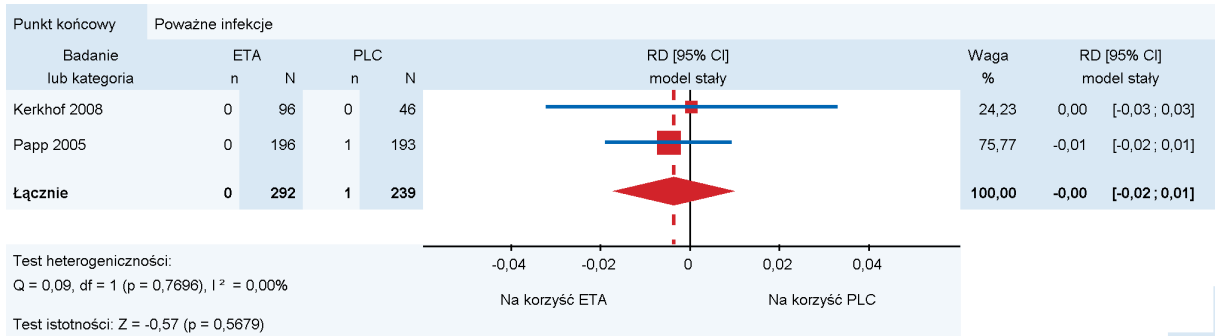


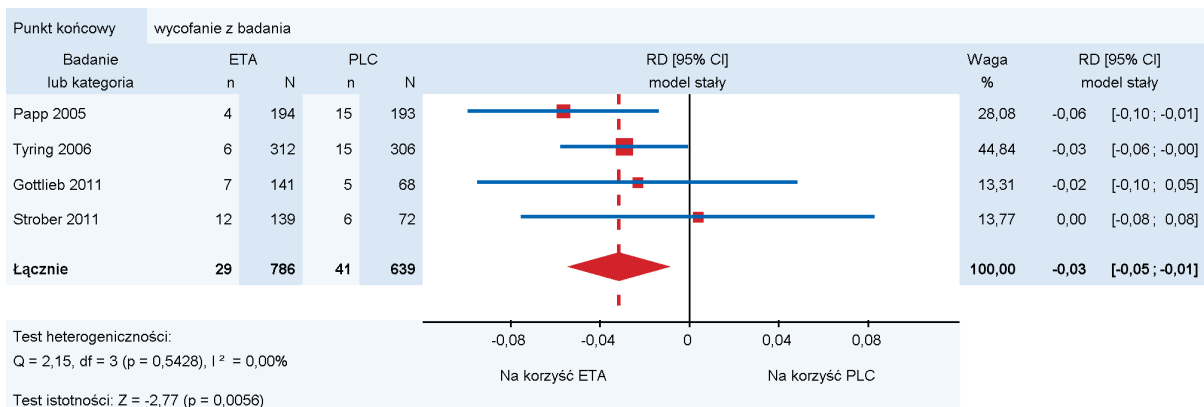
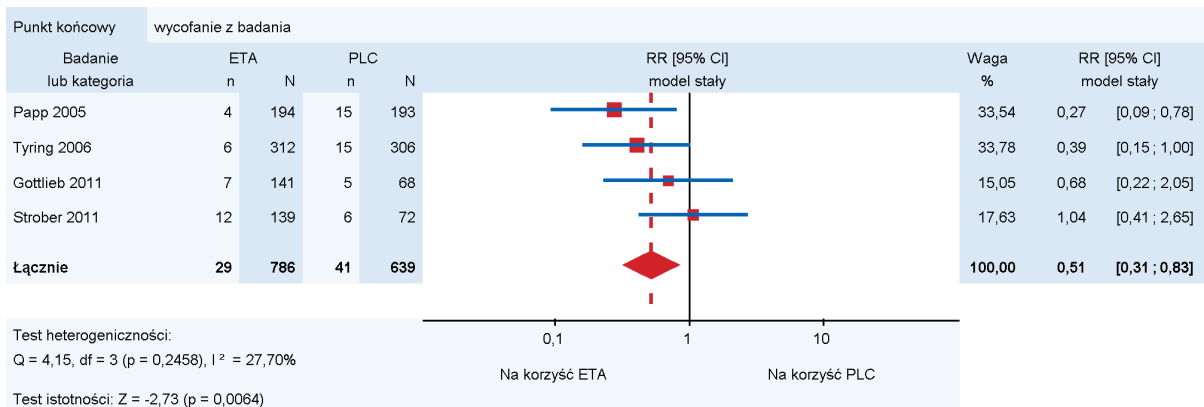
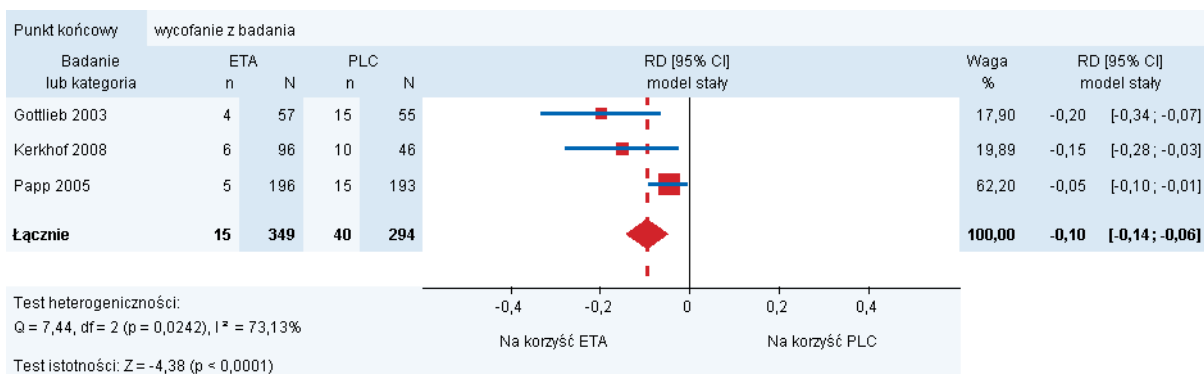


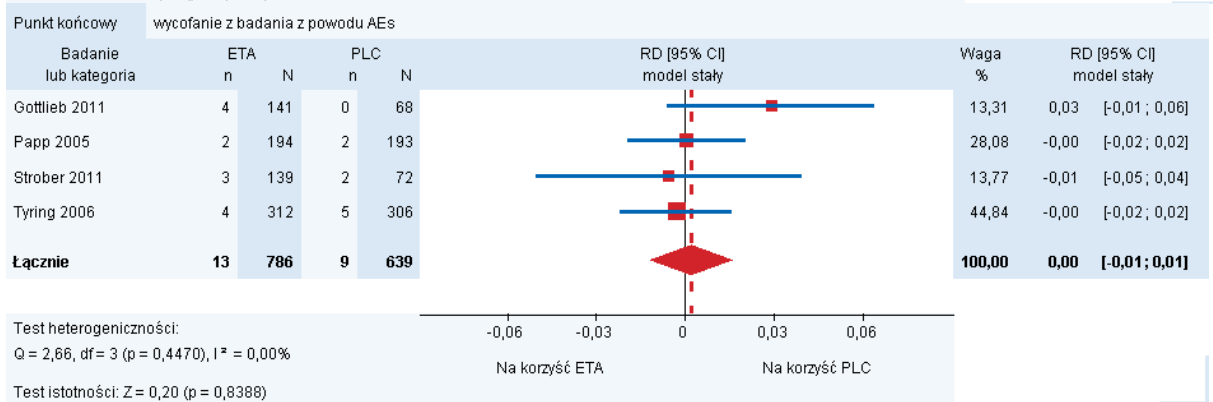
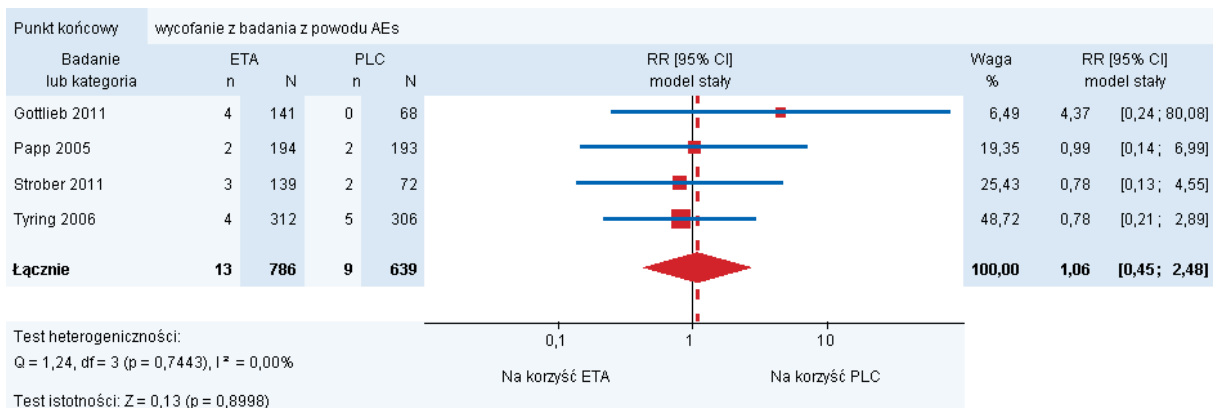
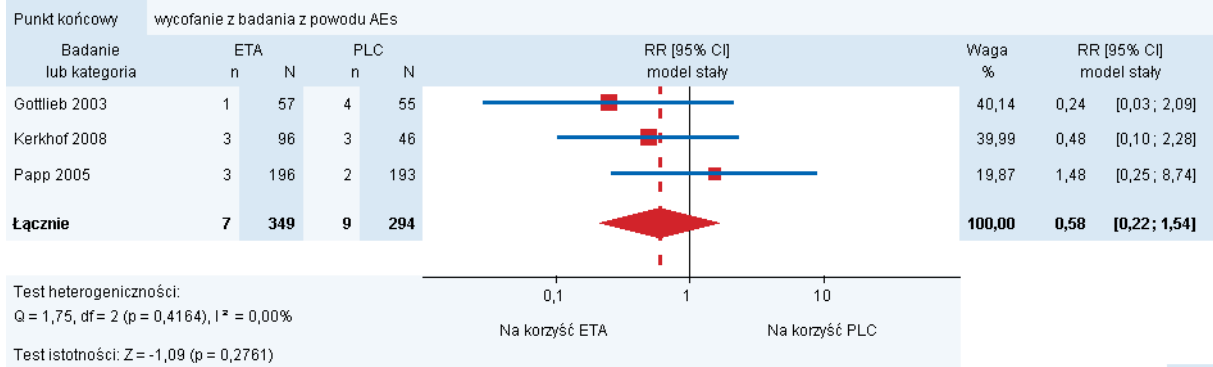
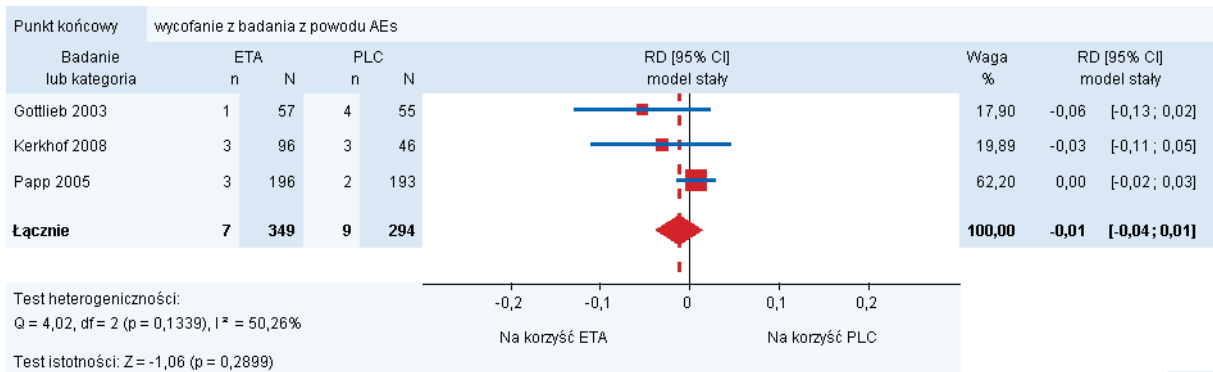


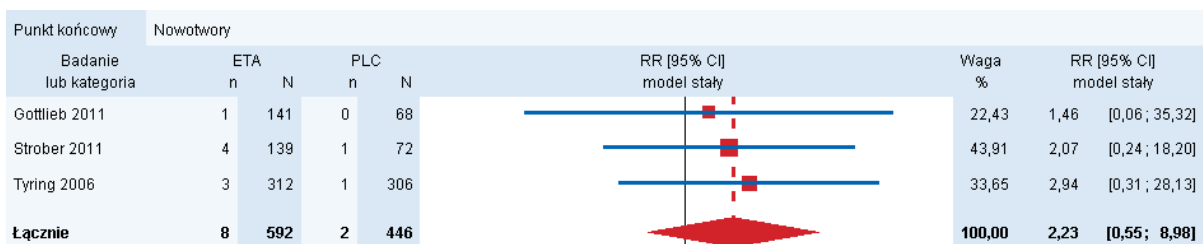






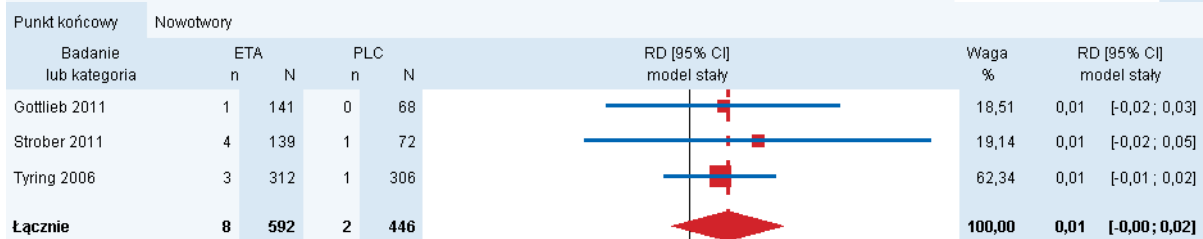






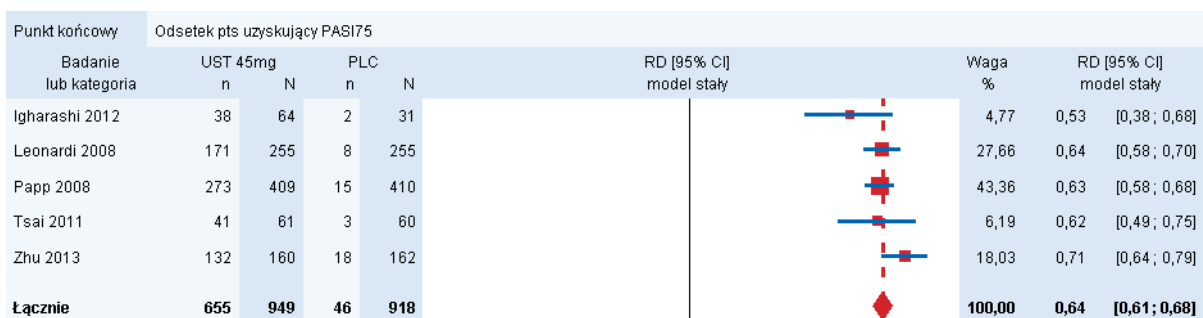
Test heterogenicności:
Q = 0,13, df = 2 (p = 0,9368), I² = 0,00%

Test istotności: Z = 1,13 (p = 0,2604)



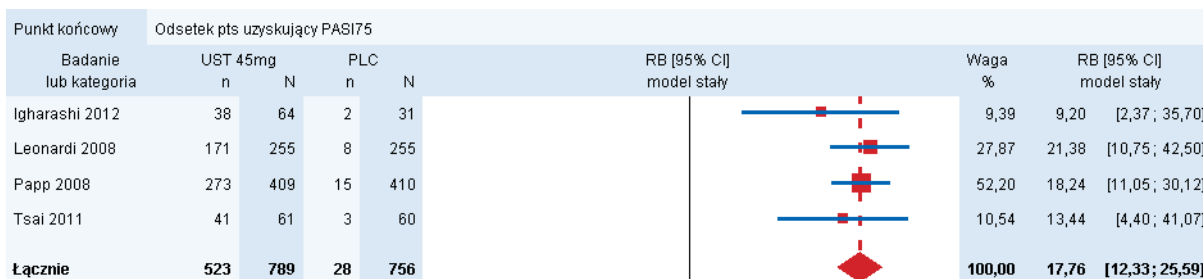
Test heterogenicności:
Q = 0,20, df = 2 (p = 0,9051), I² = 0,00%

Test istotności: Z = 1,34 (p = 0,1794)



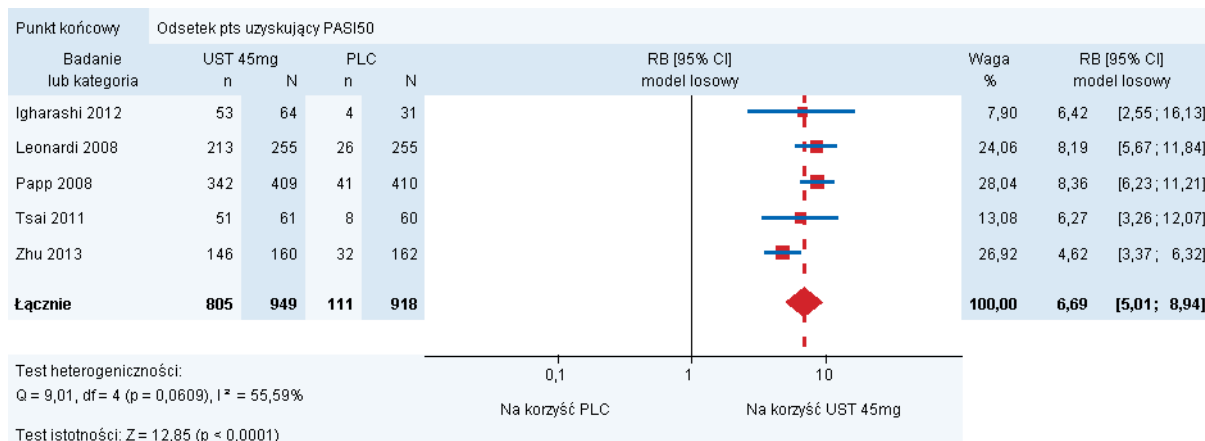
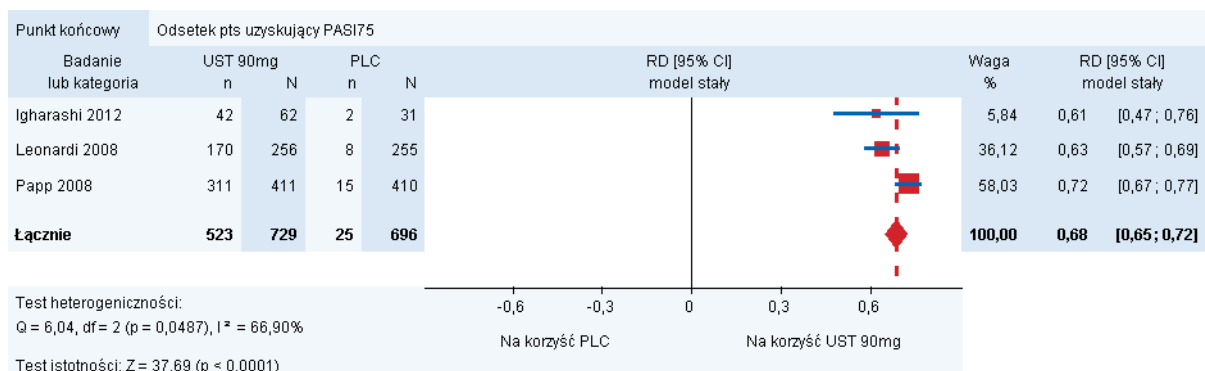
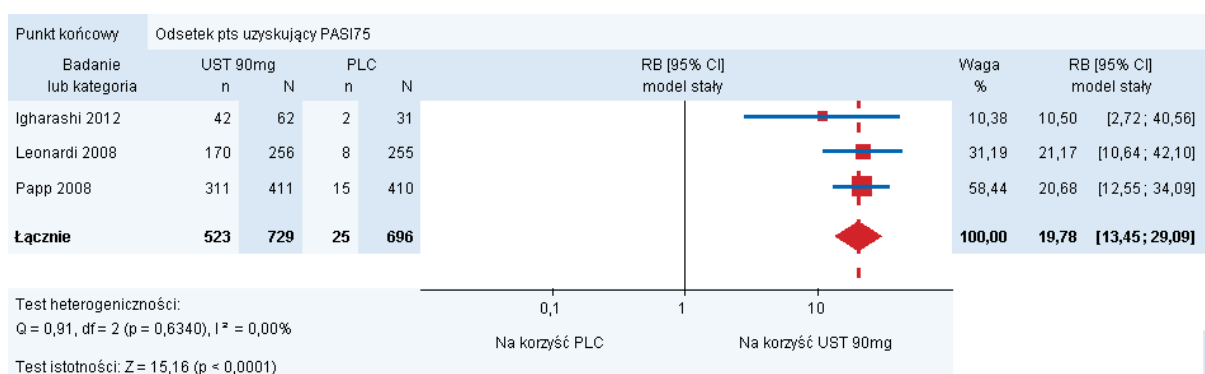
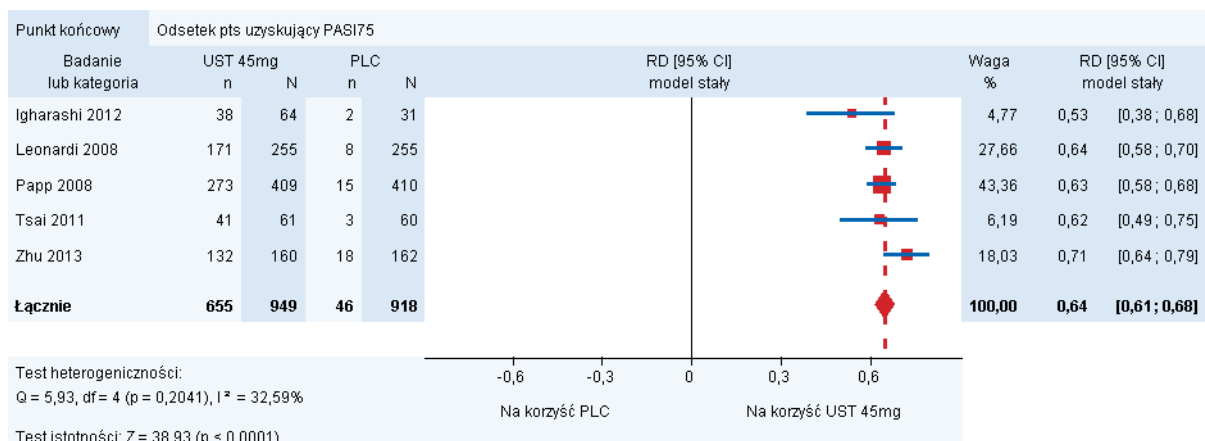
Test heterogenicności:
Q = 5,93, df = 4 (p = 0,2041), I² = 32,59%

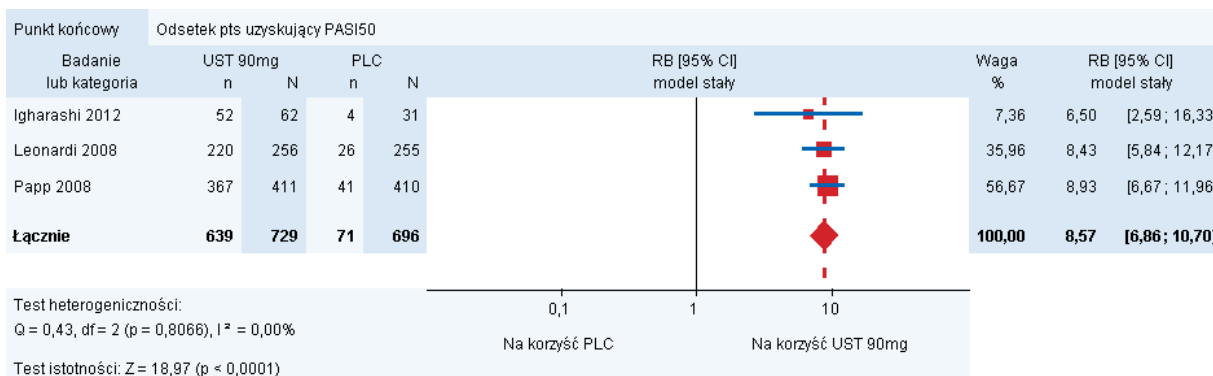
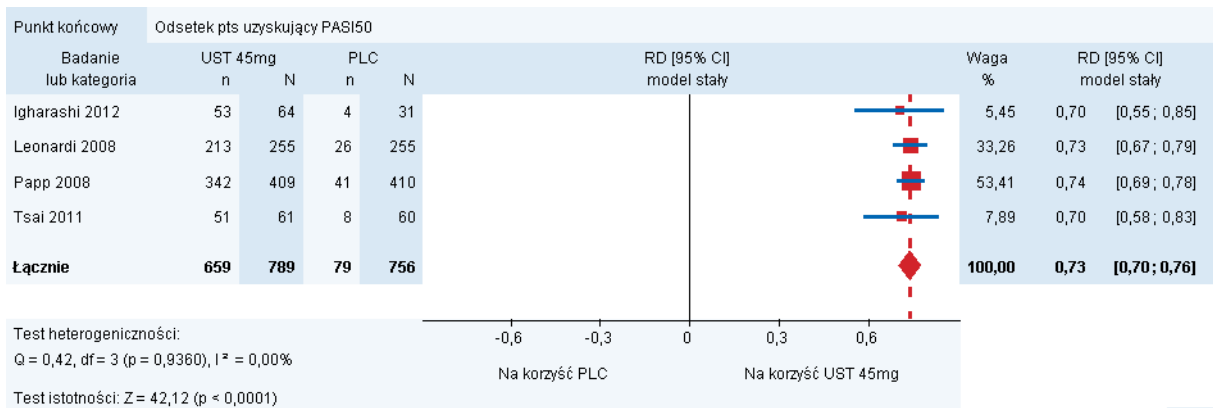
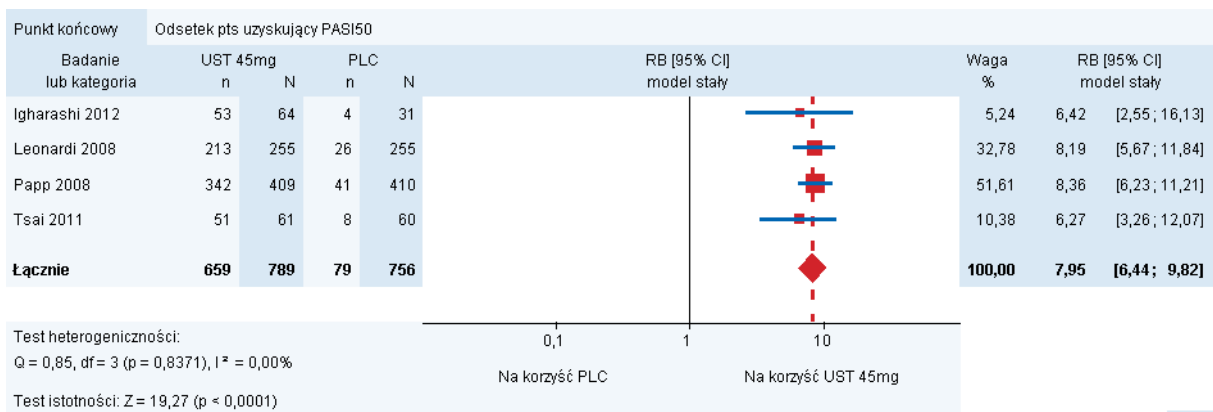
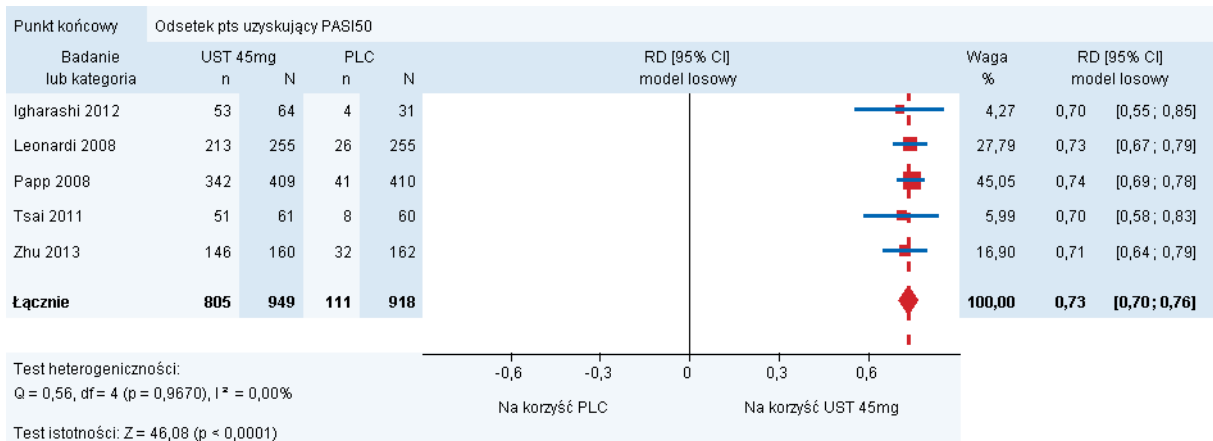
Test istotności: Z = 38,93 (p < 0,0001)

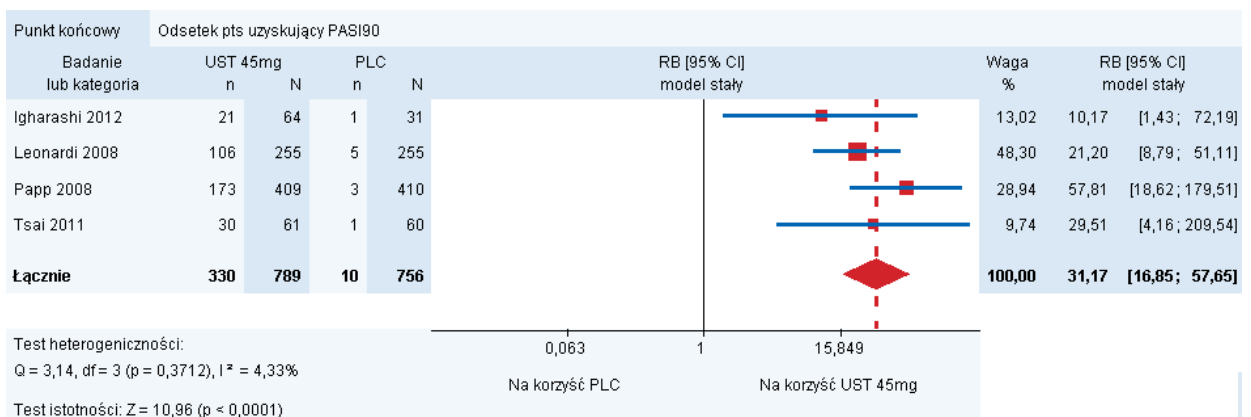
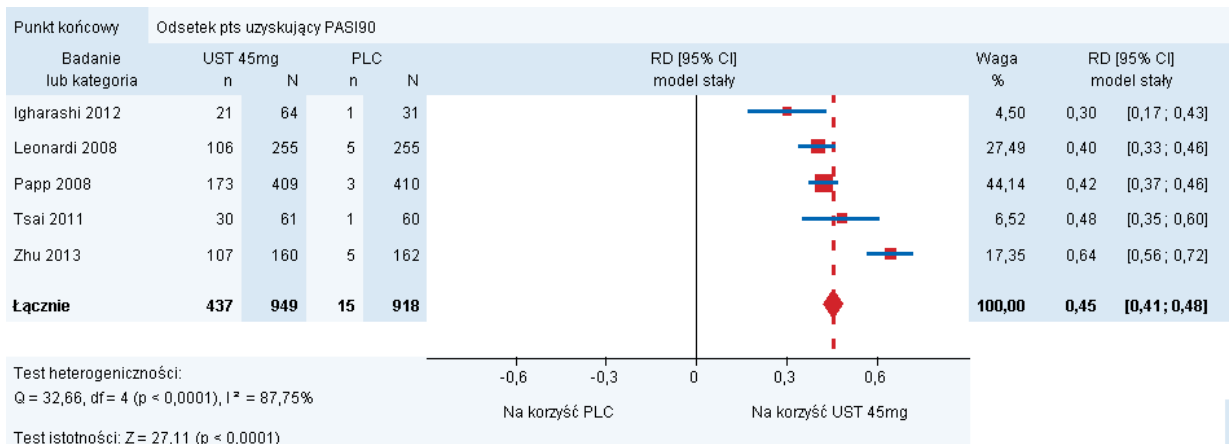
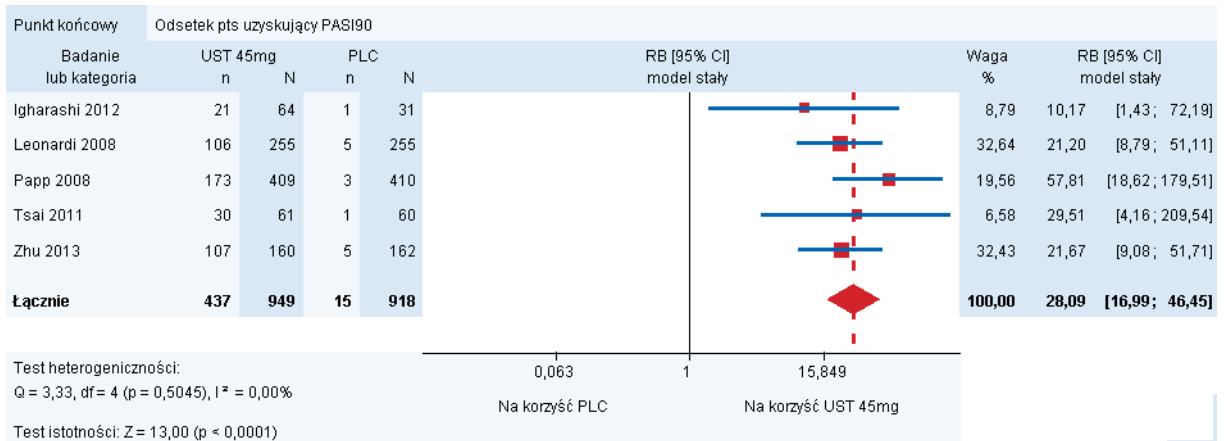
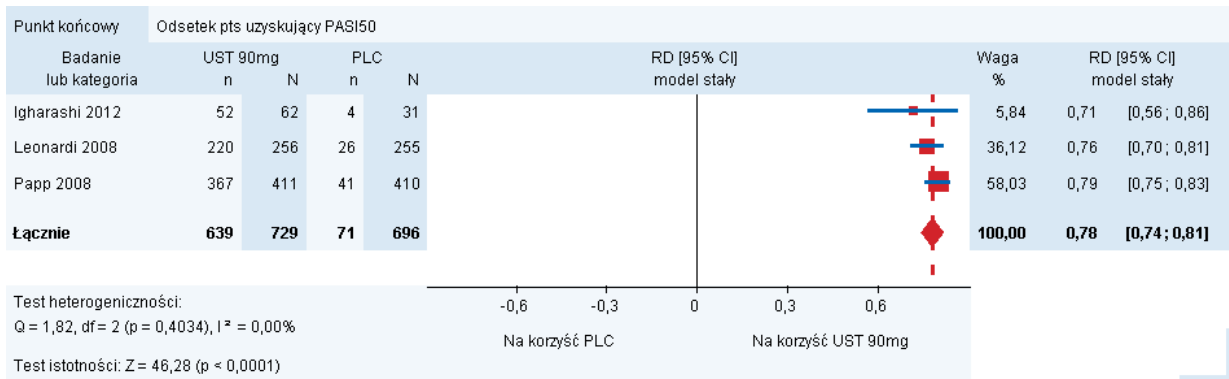


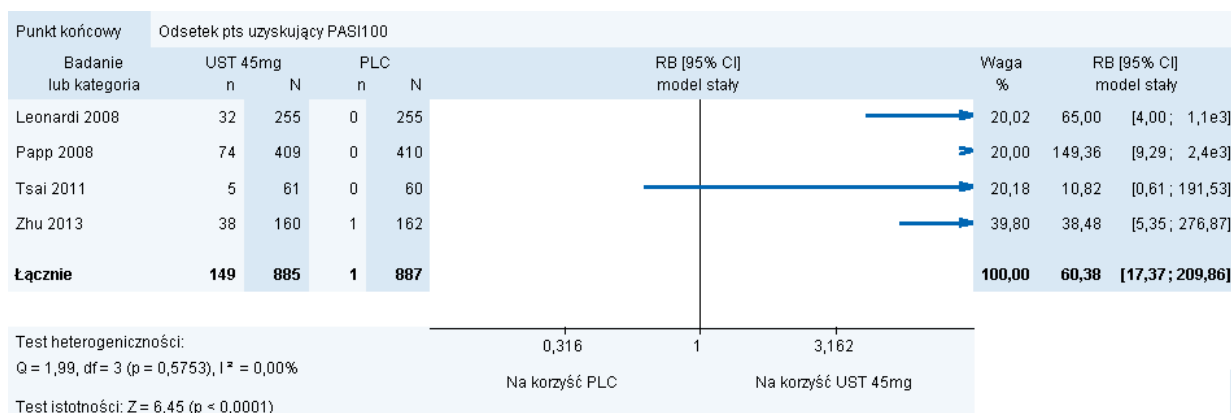
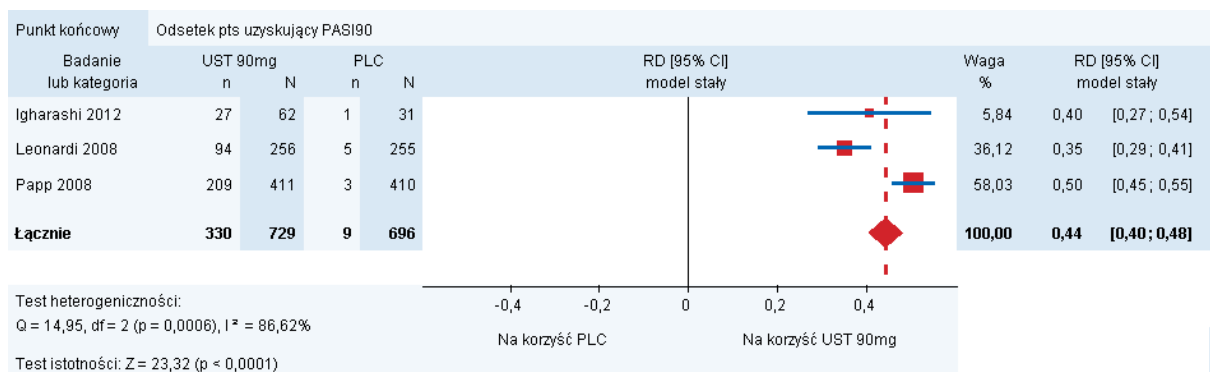
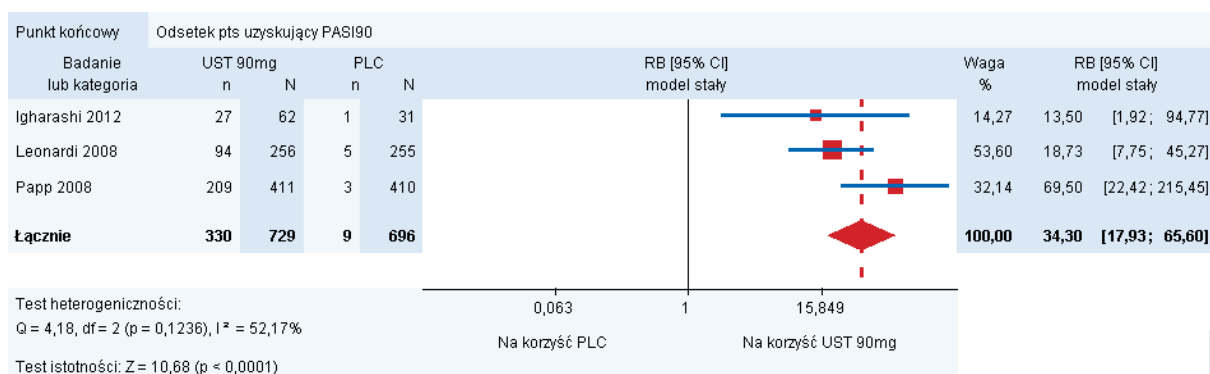
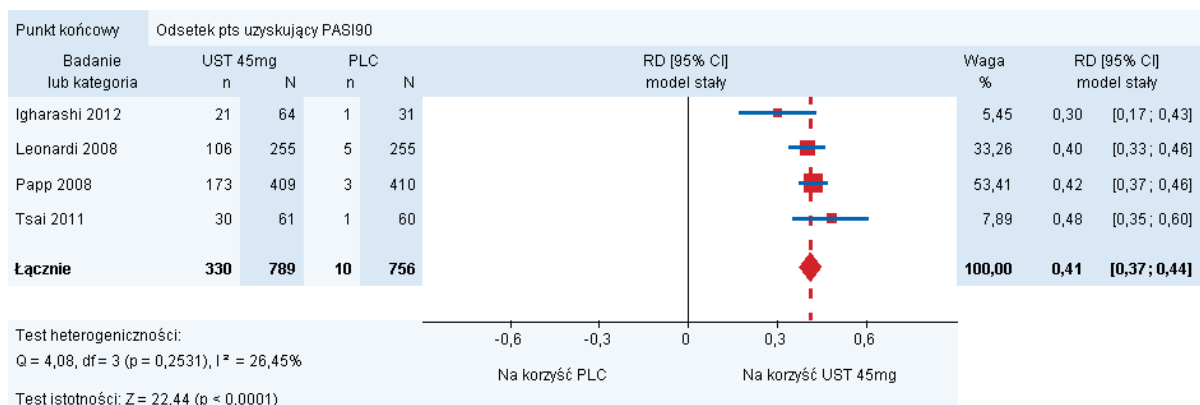
Test heterogenicności:
Q = 1,43, df = 3 (p = 0,6979), I² = 0,00%

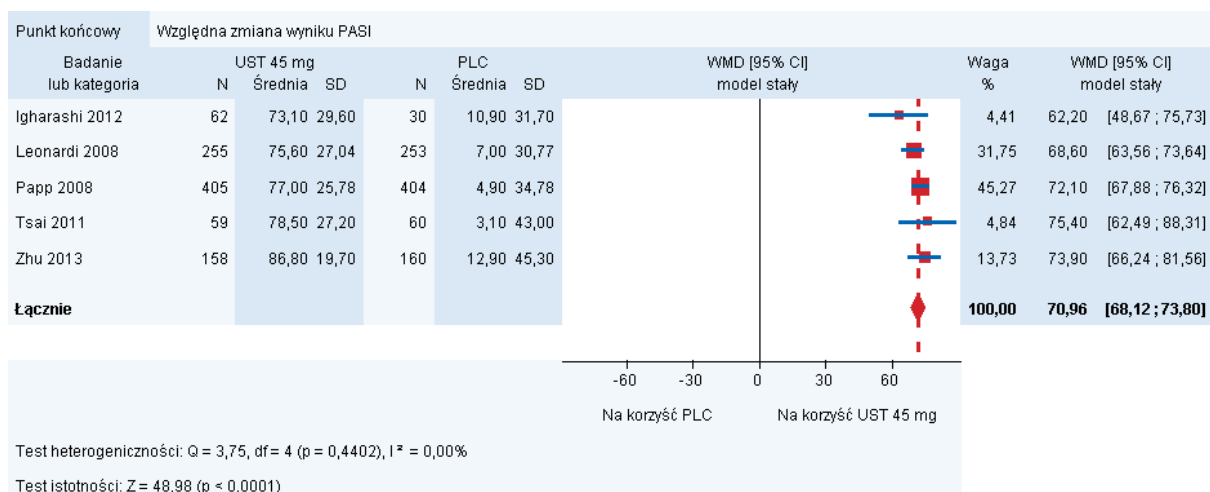
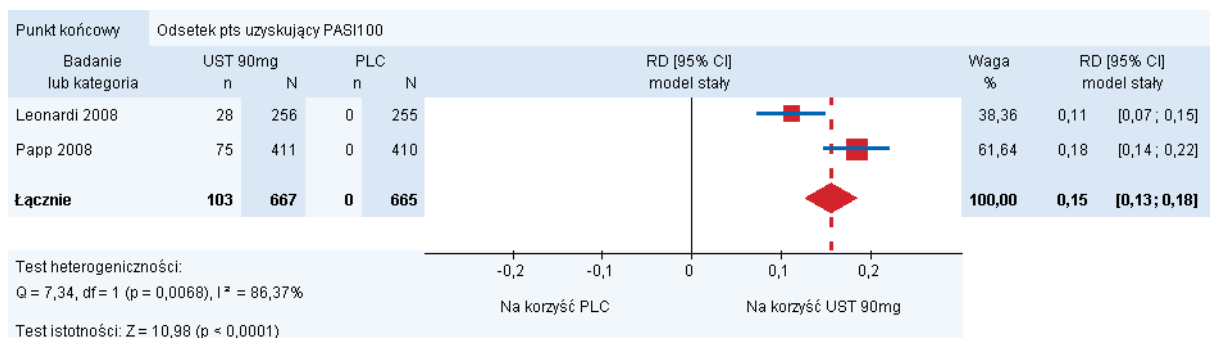
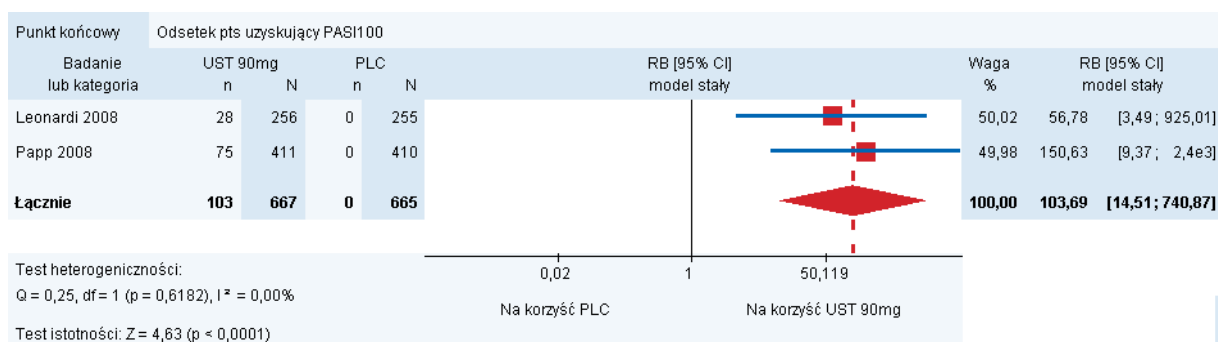
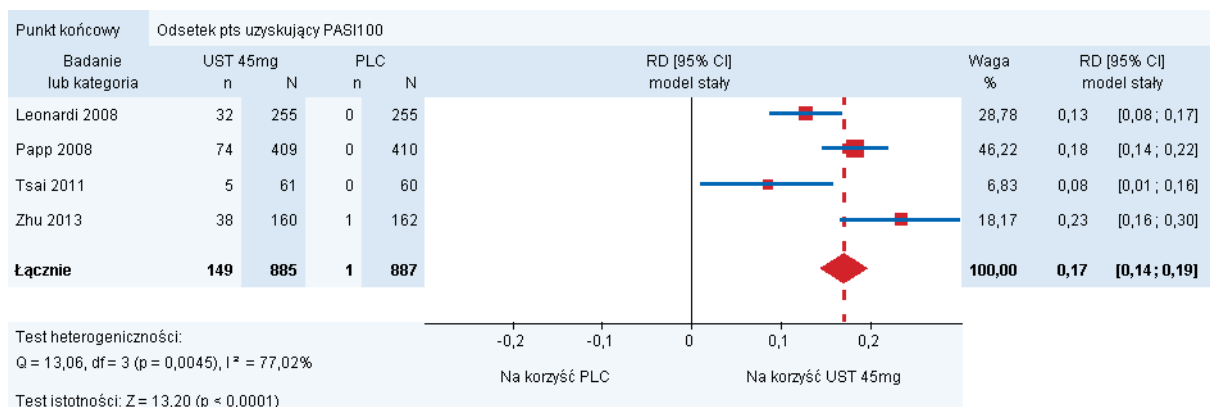
Test istotności: Z = 15,44 (p < 0,0001)

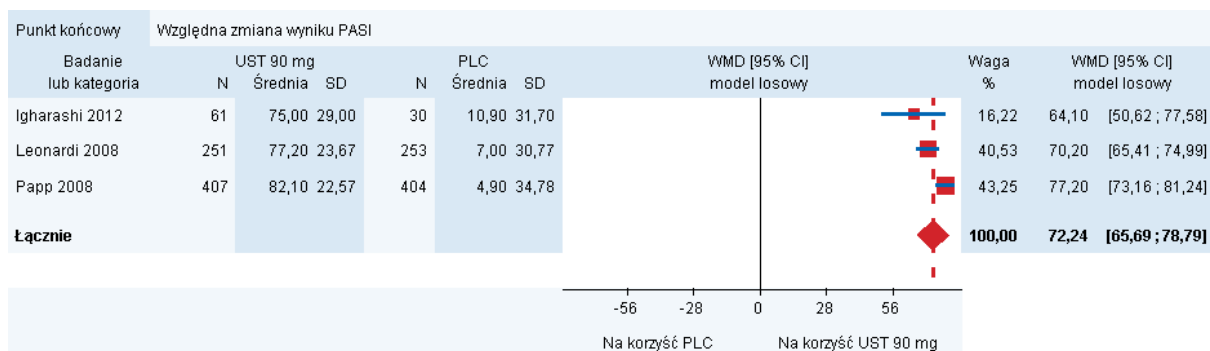






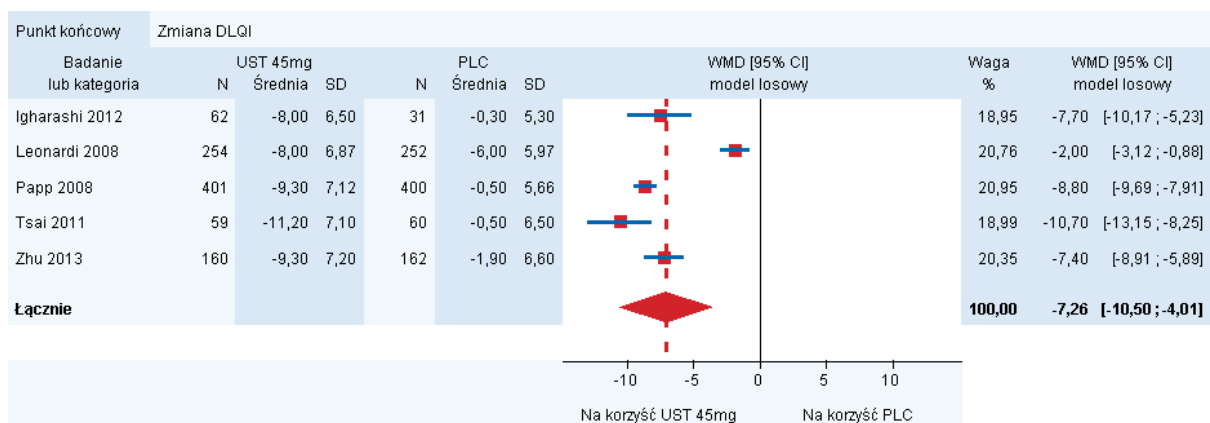






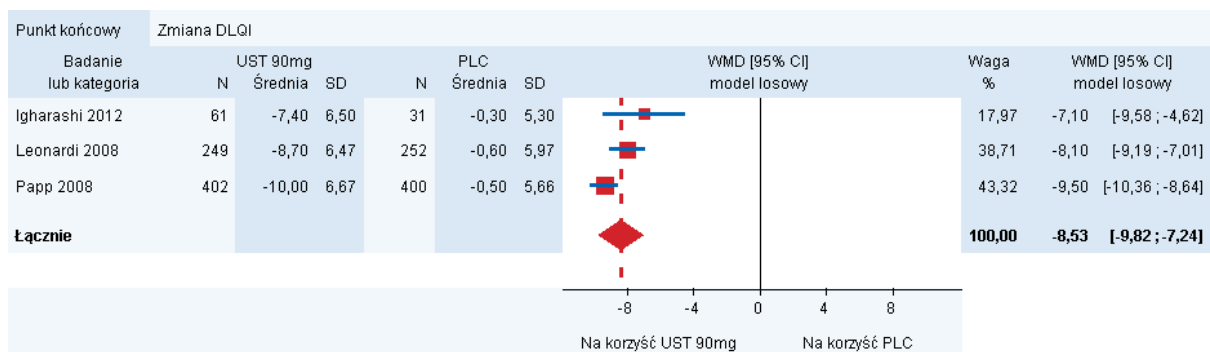
Test heterogeniczności: $Q = 6,88$, $df = 2$ ($p = 0,0320$), $I^2 = 70,94\%$

Test istotności: $Z = 21,61$ ($p < 0,0001$)



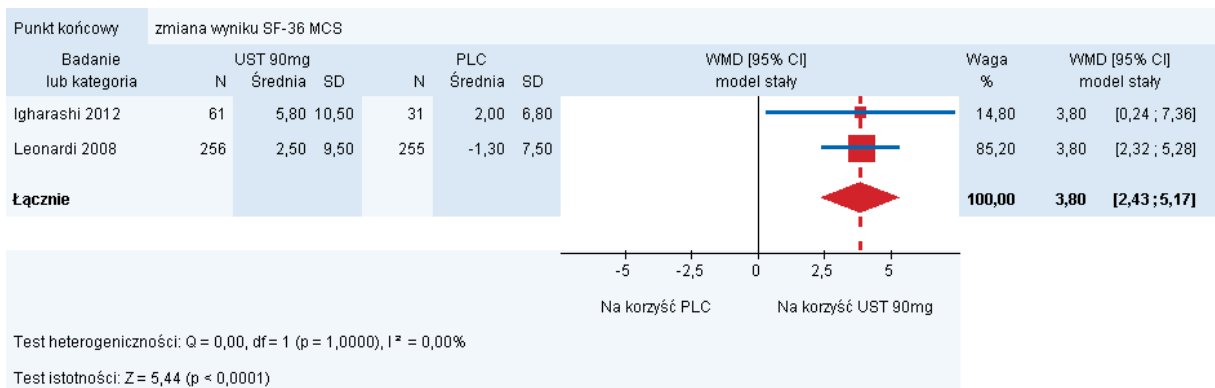
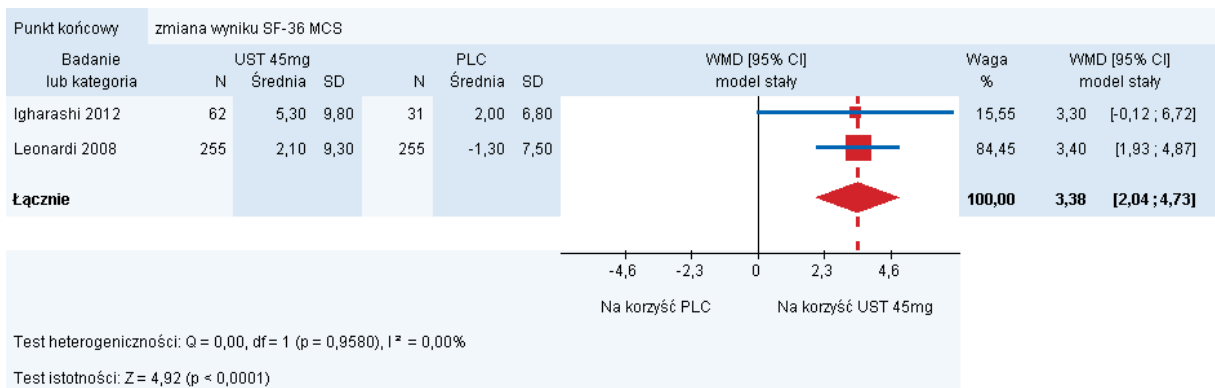
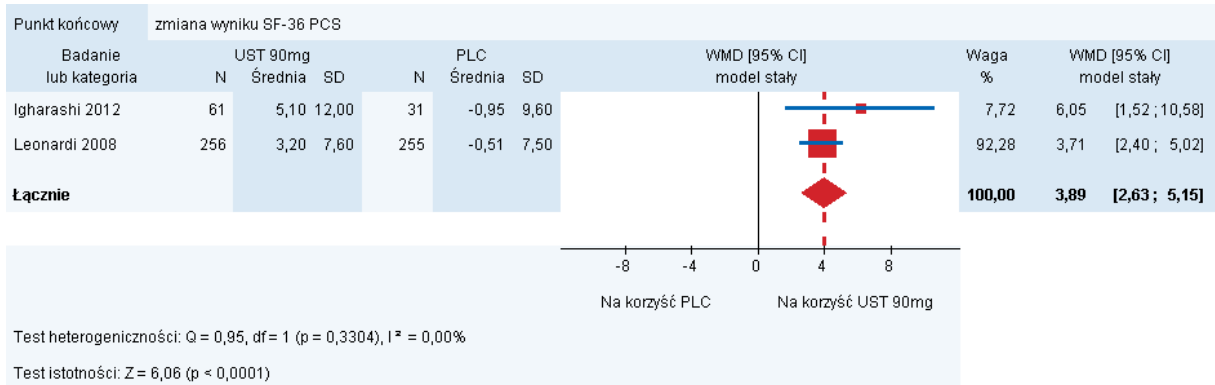
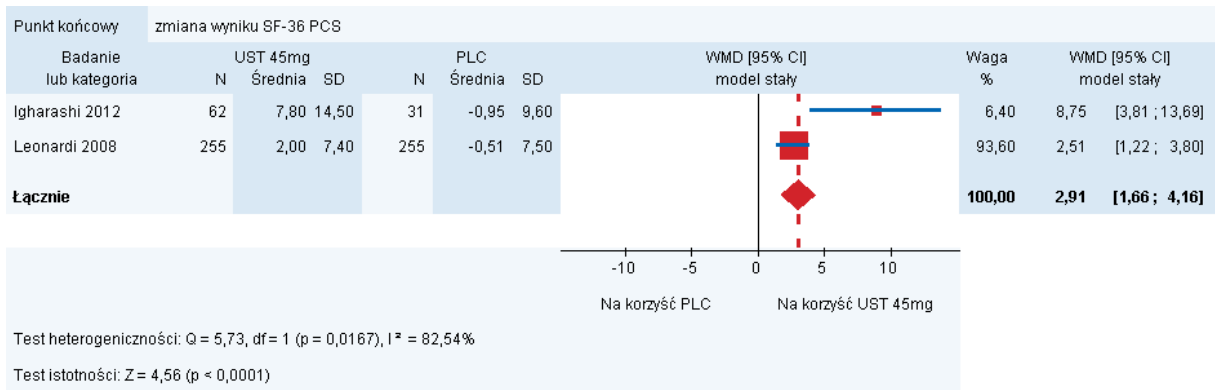
Test heterogeniczności: $Q = 100,58$, $df = 4$ ($p < 0,0001$), $I^2 = 96,02\%$

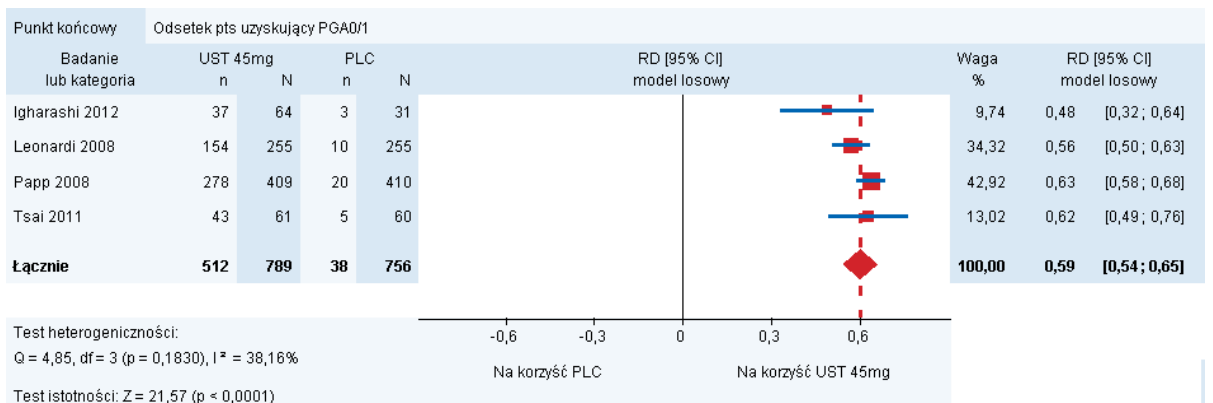
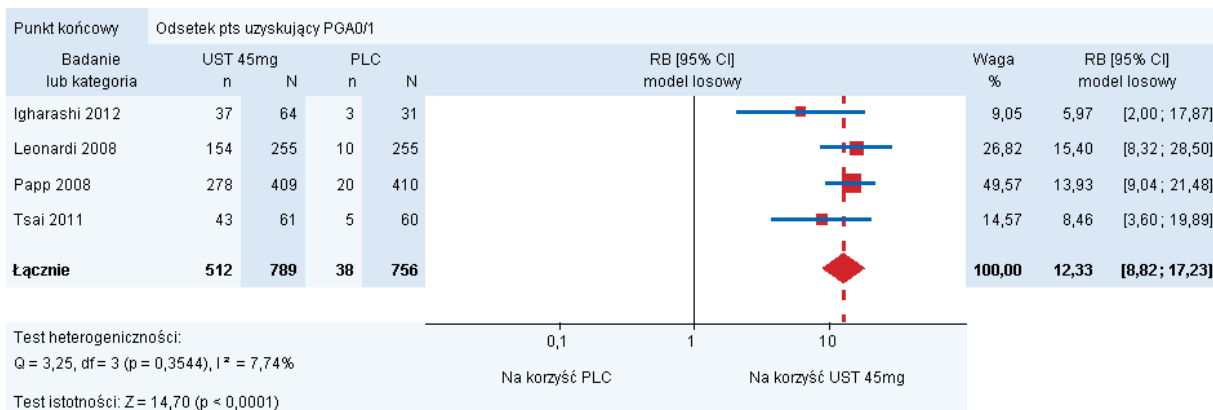
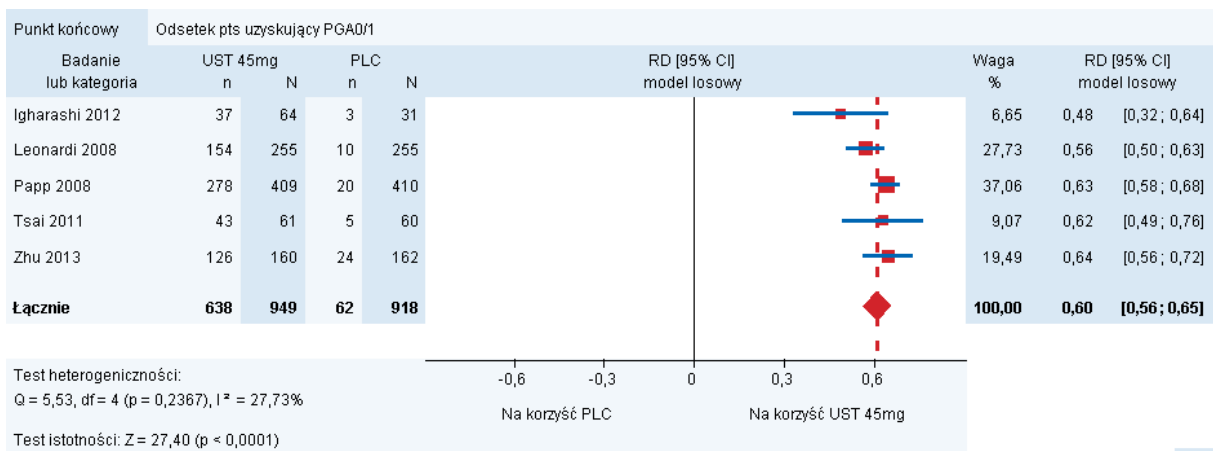
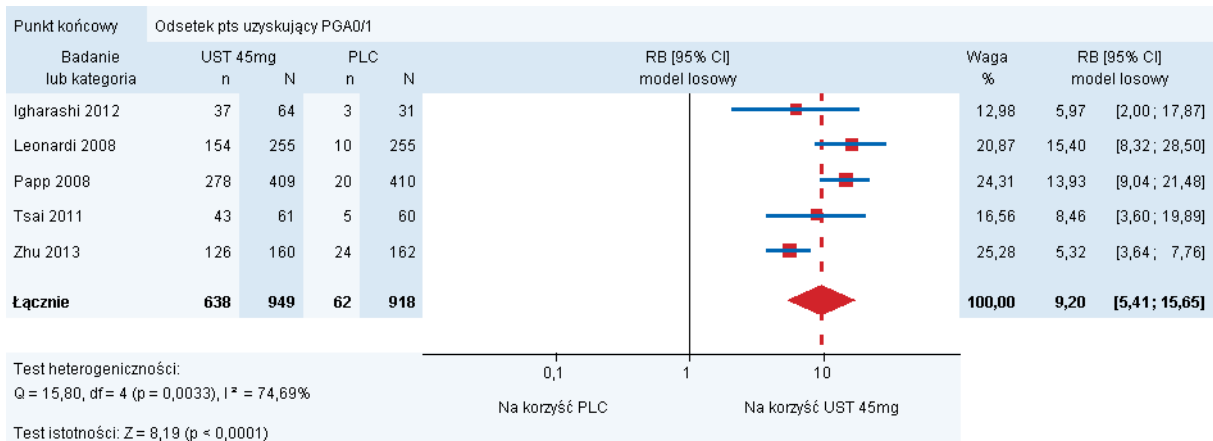
Test istotności: $Z = -4,38$ ($p < 0,0001$)

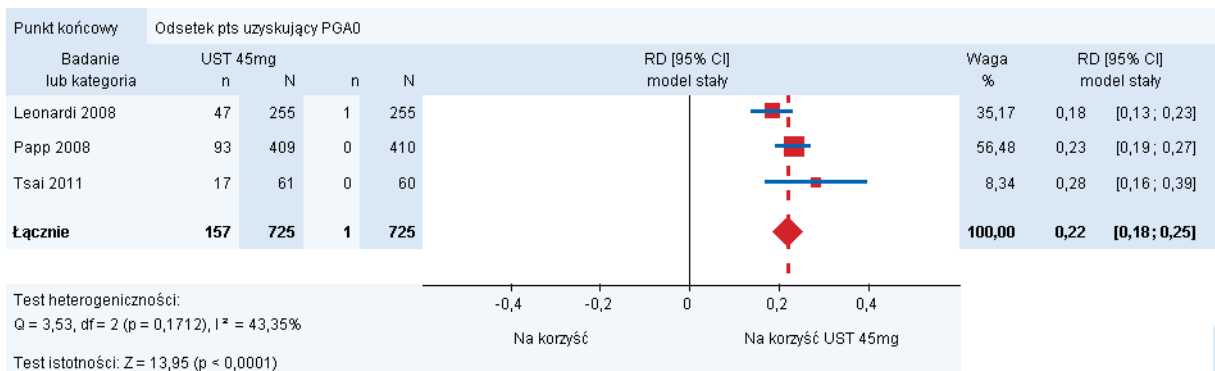
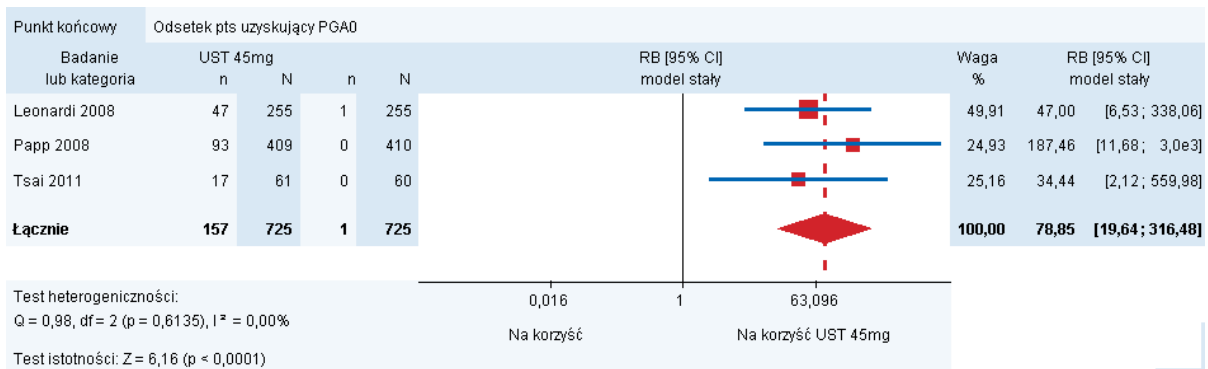
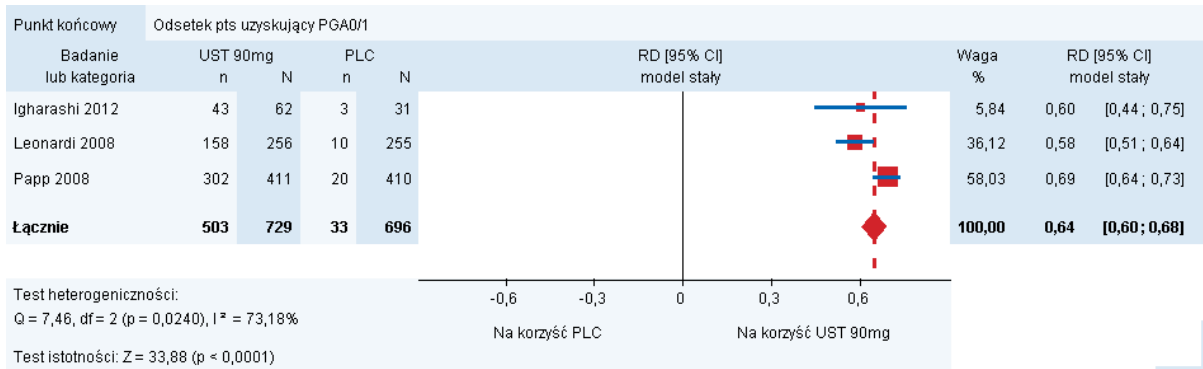
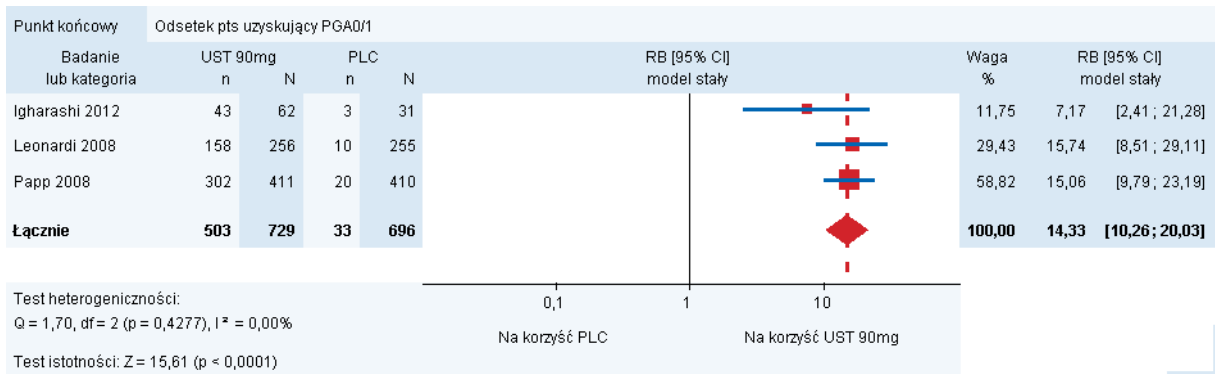


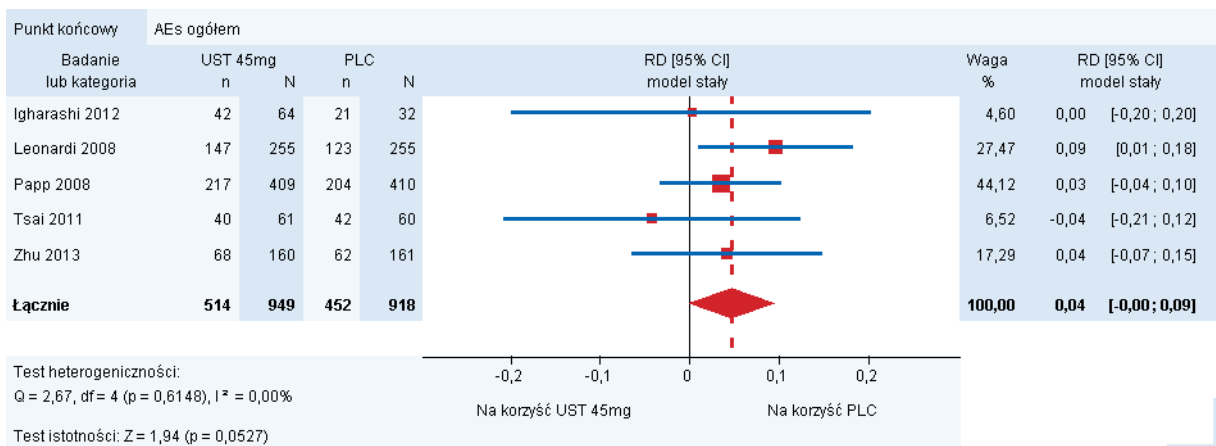
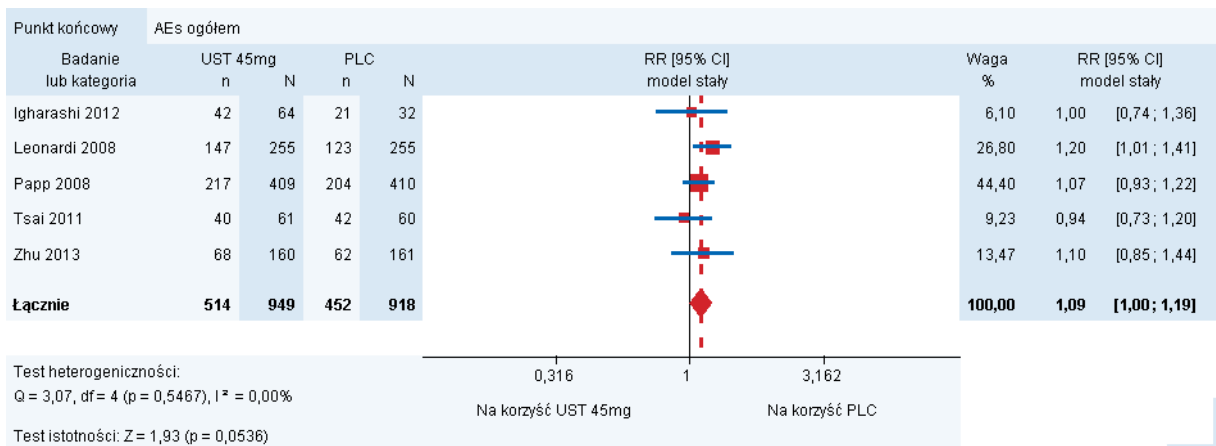
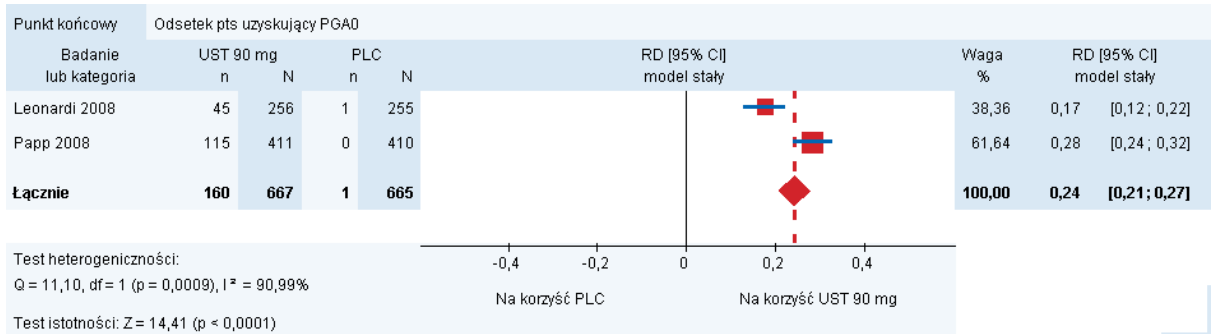
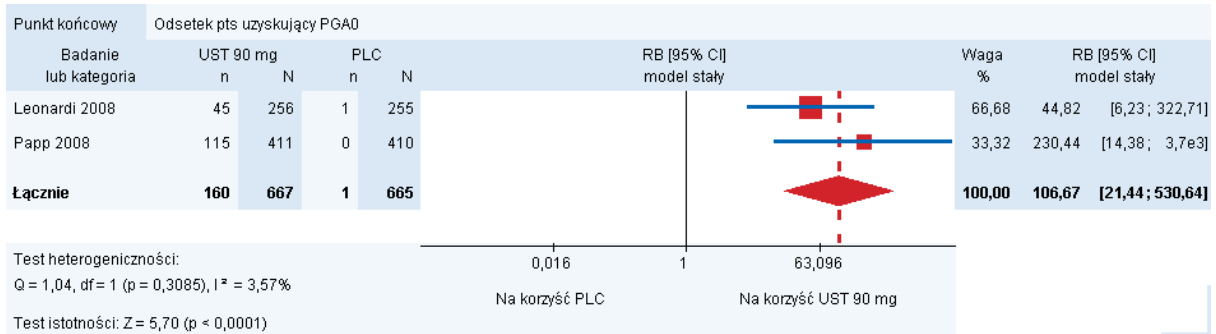
Test heterogeniczności: $Q = 5,95$, $df = 2$ ($p = 0,0511$), $I^2 = 66,37\%$

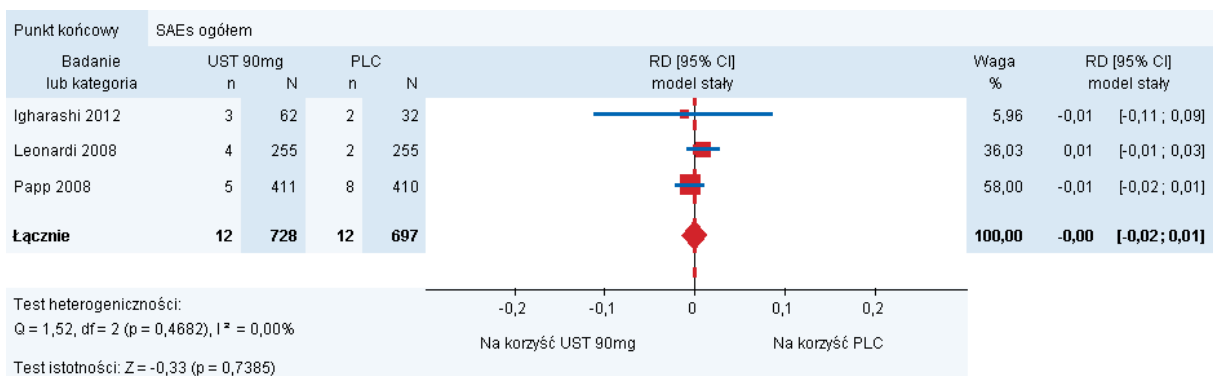
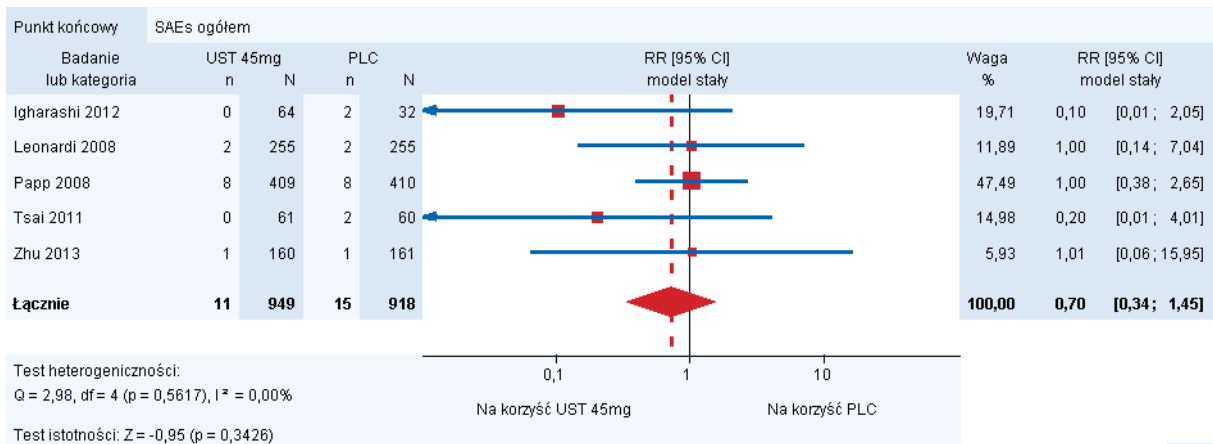
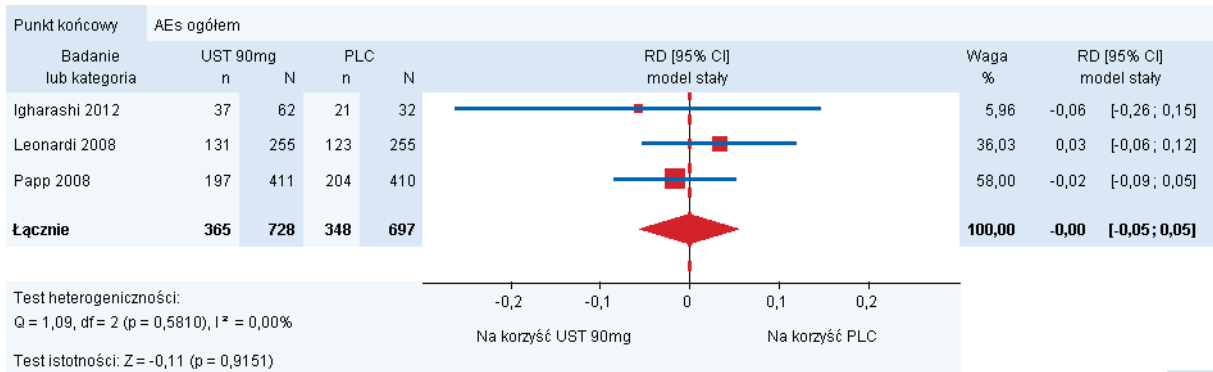
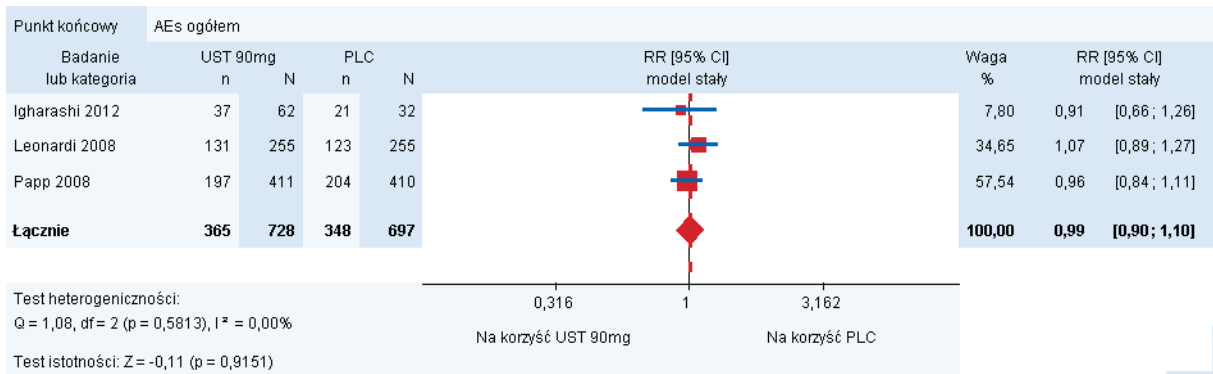
Test istotności: $Z = -12,97$ ($p < 0,0001$)

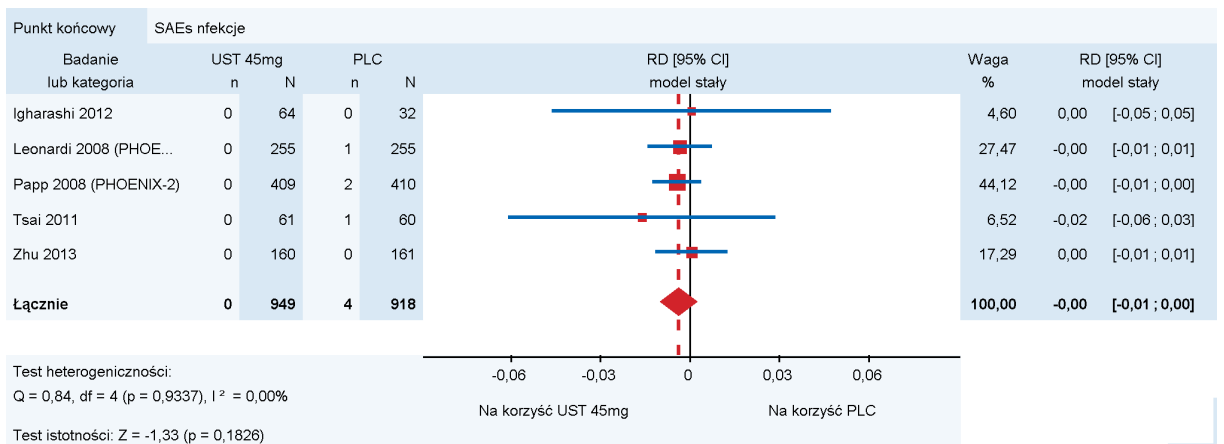
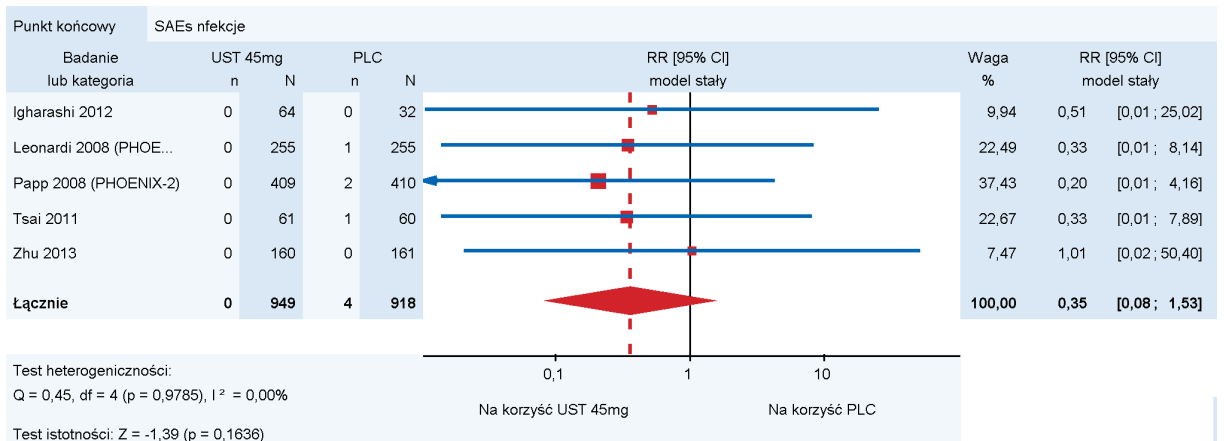
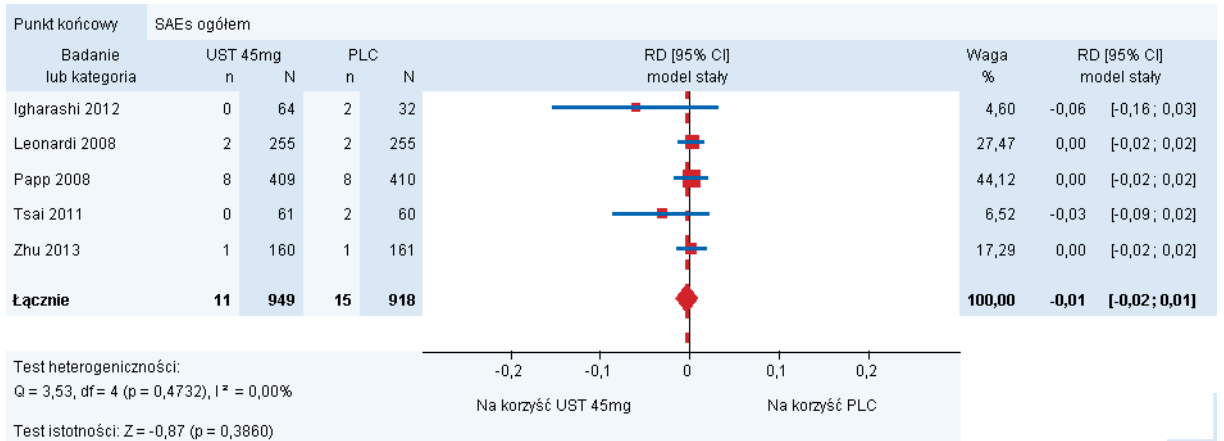
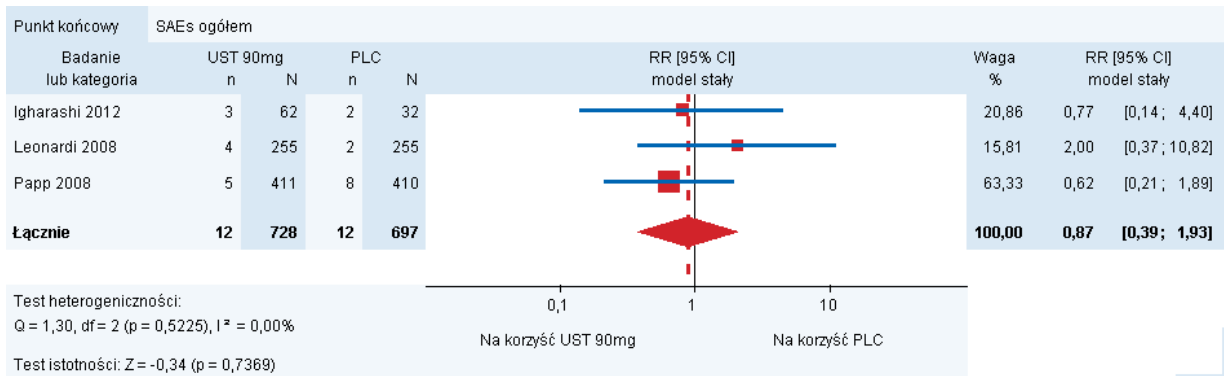


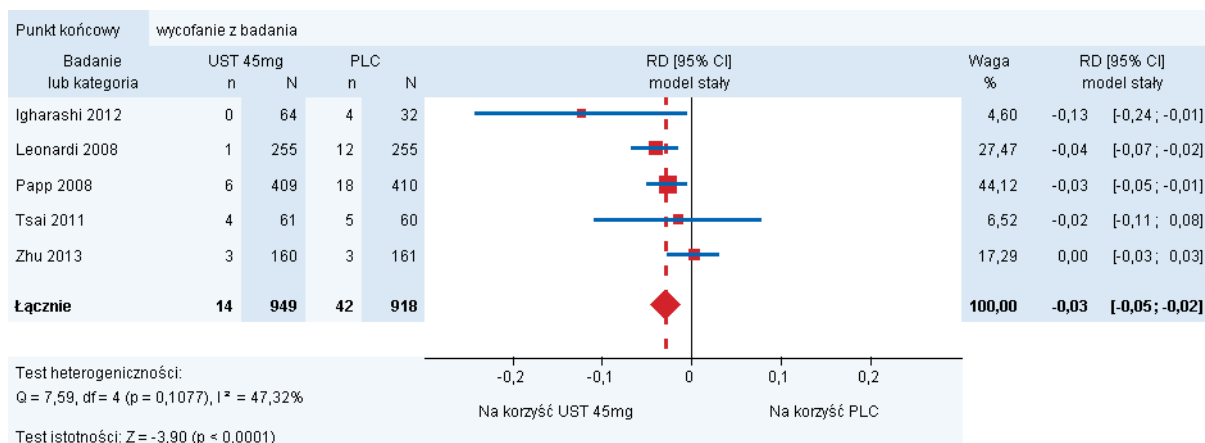
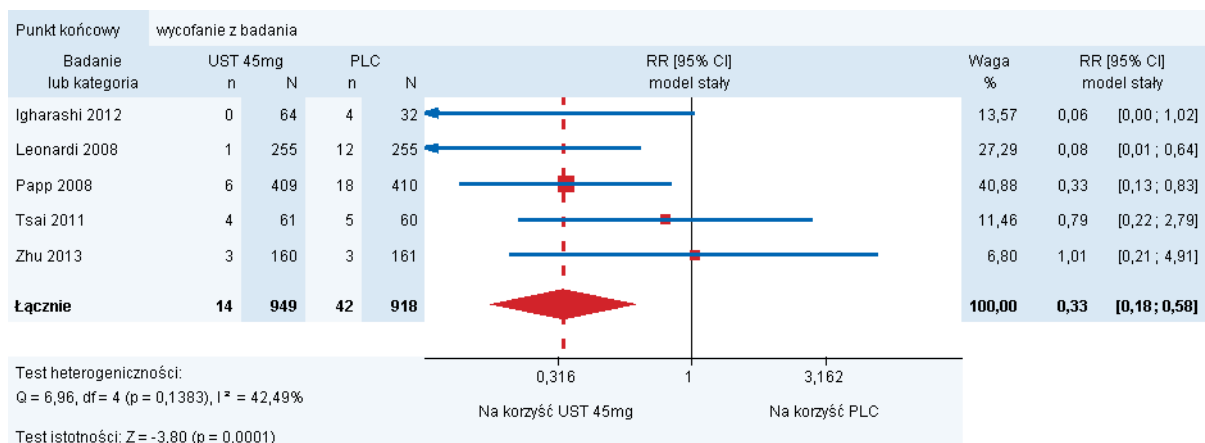
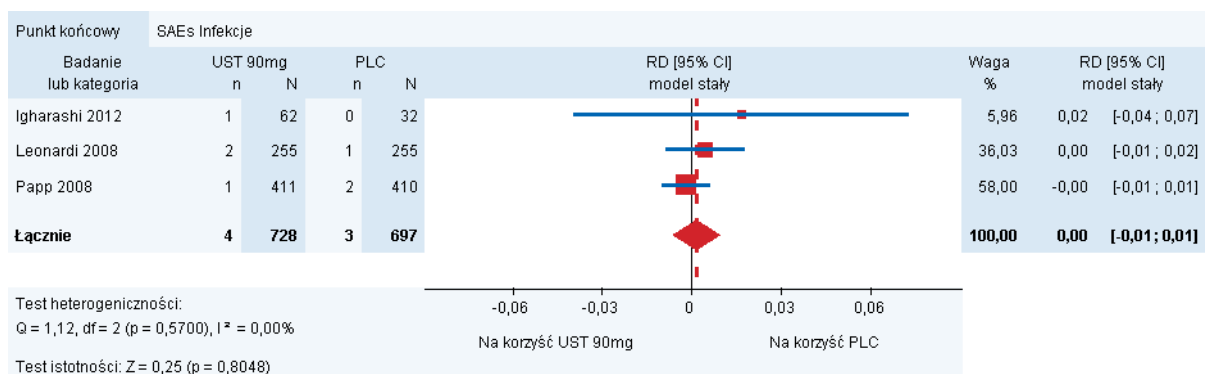
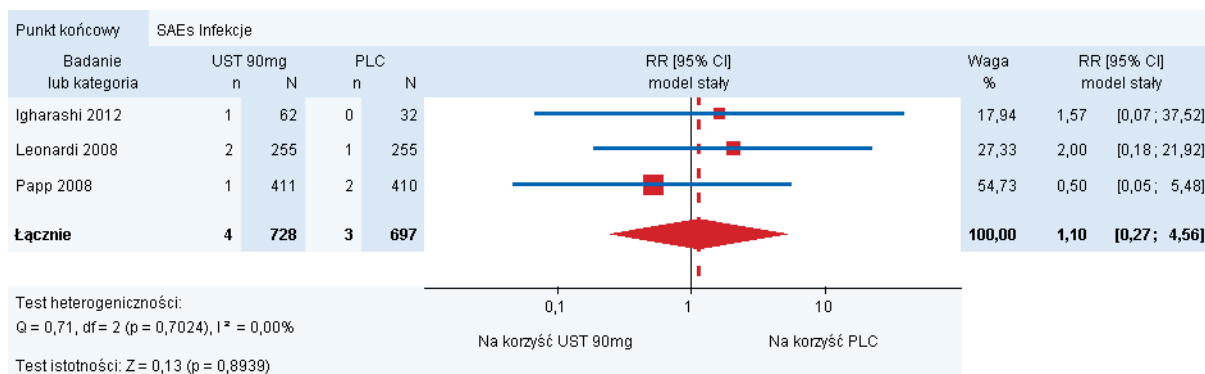


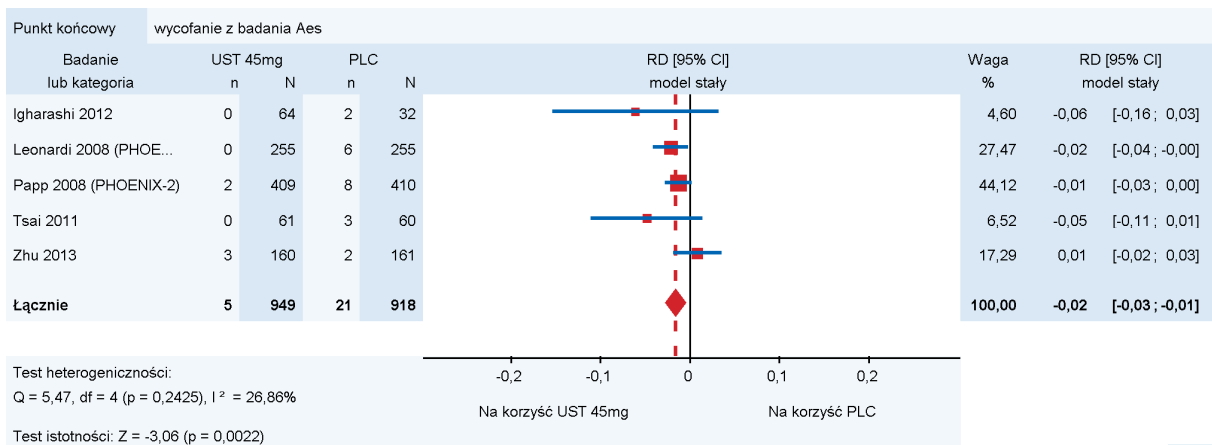
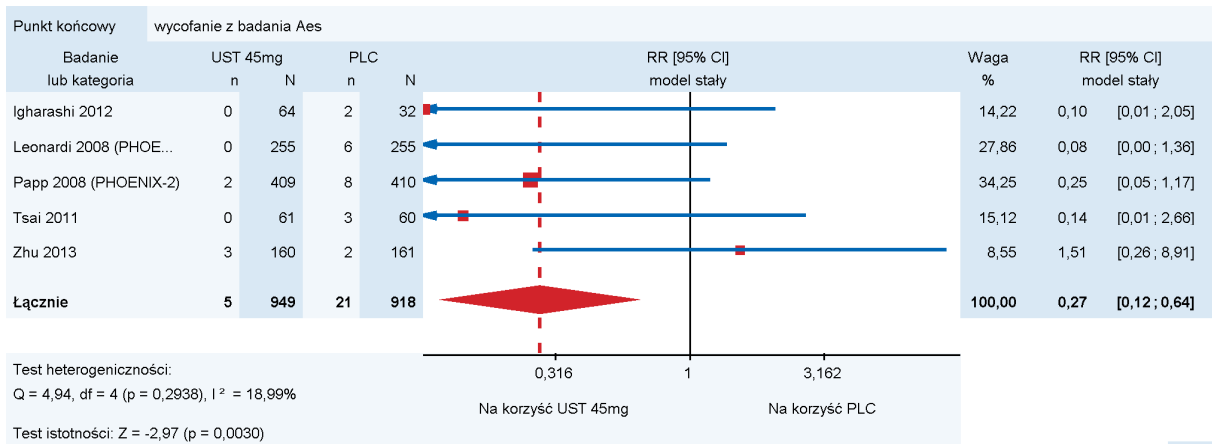
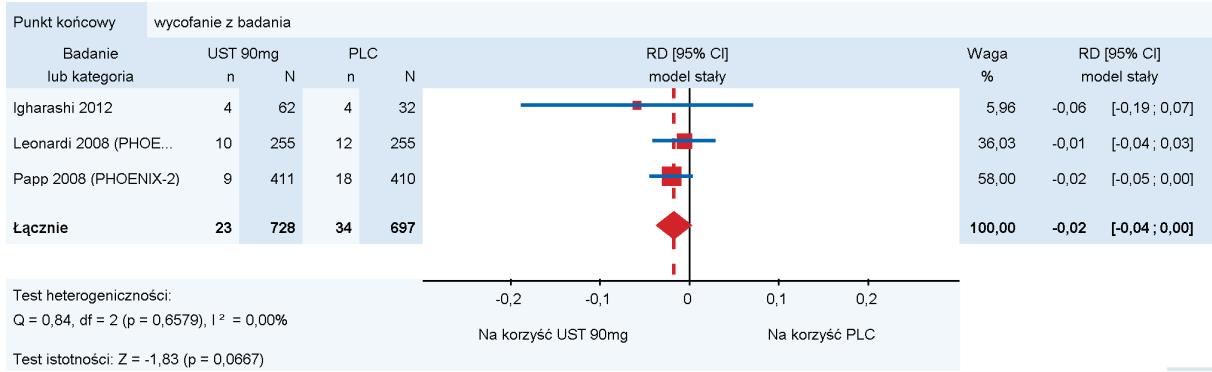
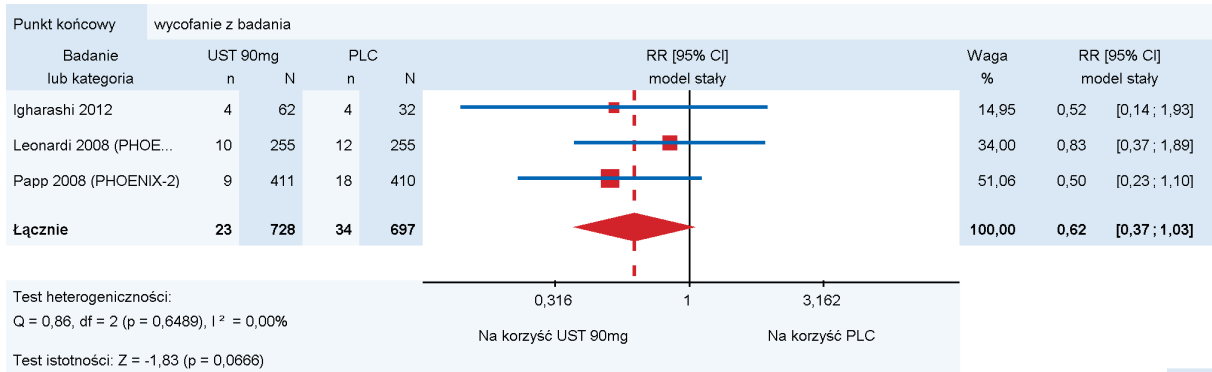


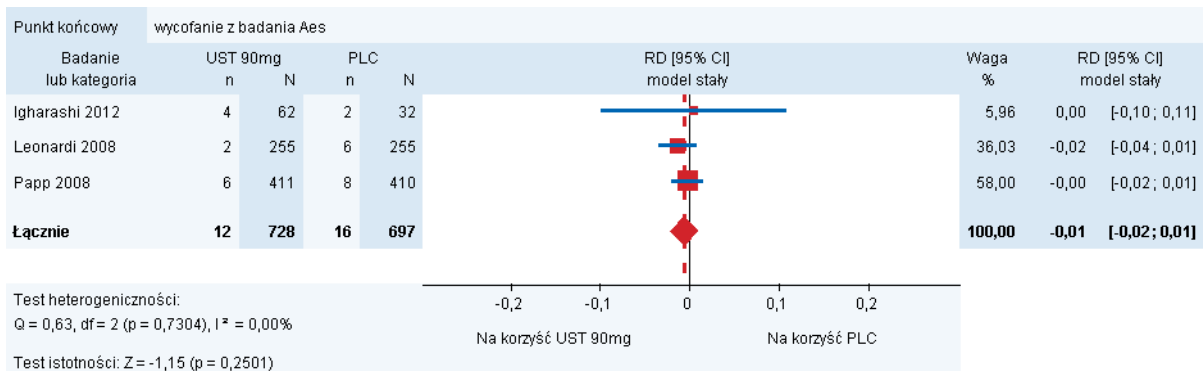
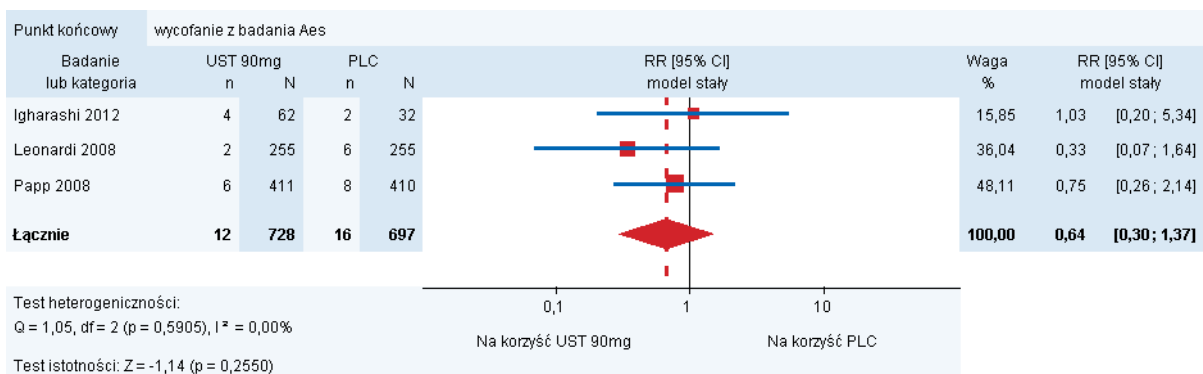


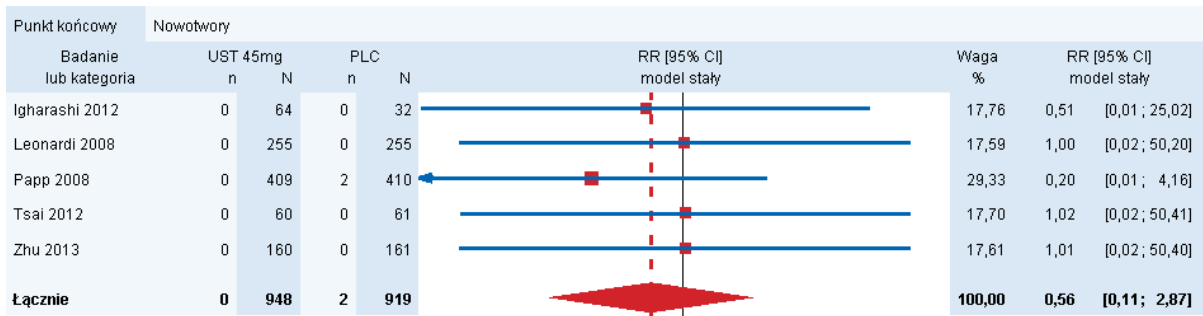






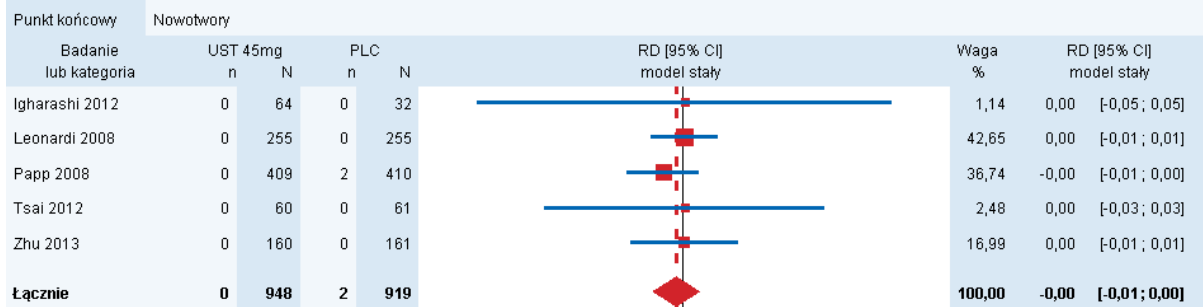






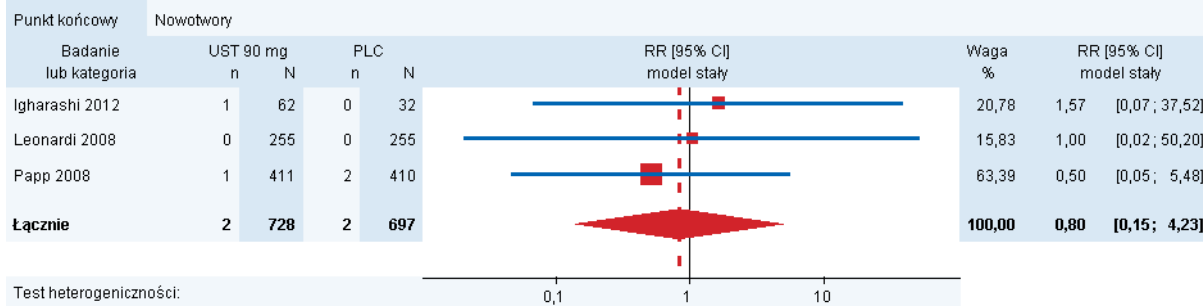
Test heterogeniczności:
Q = 0,70, df = 4 (p = 0,9510), I² = 0,00%

Test istotności: Z = -0,70 (p = 0,4832)



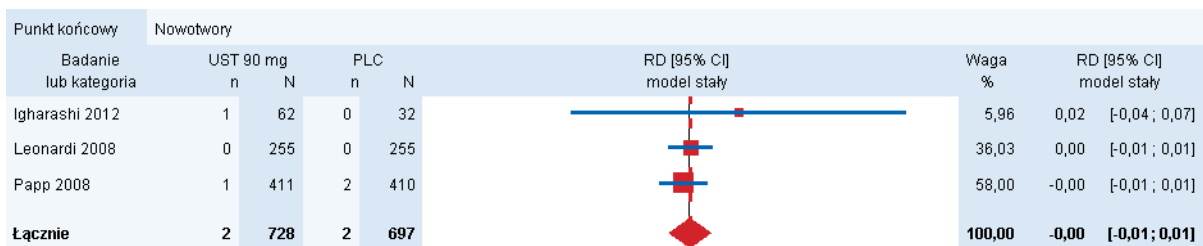
Test heterogeniczności:
Q = 0,85, df = 4 (p = 0,9314), I² = 0,00%

Test istotności: Z = -0,70 (p = 0,4820)



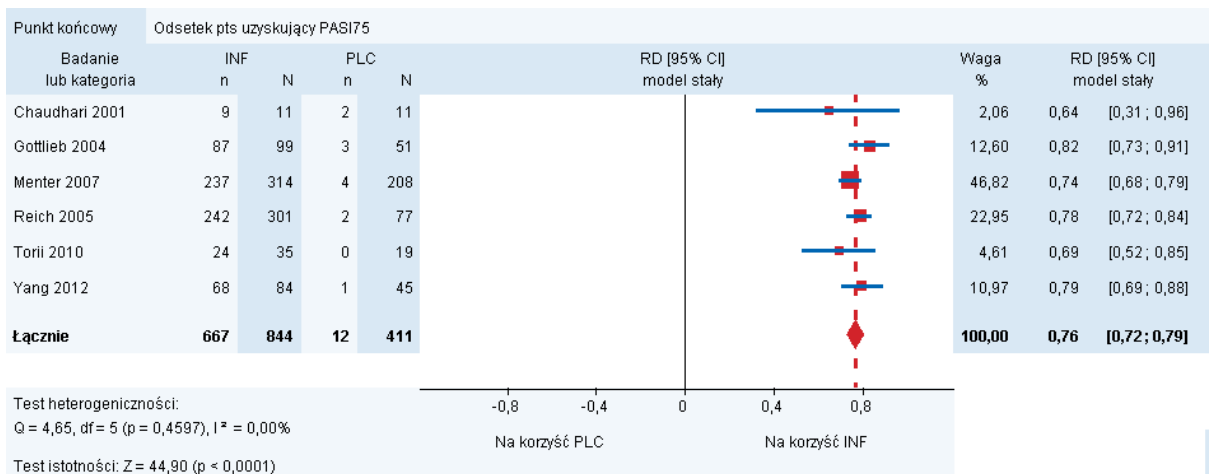
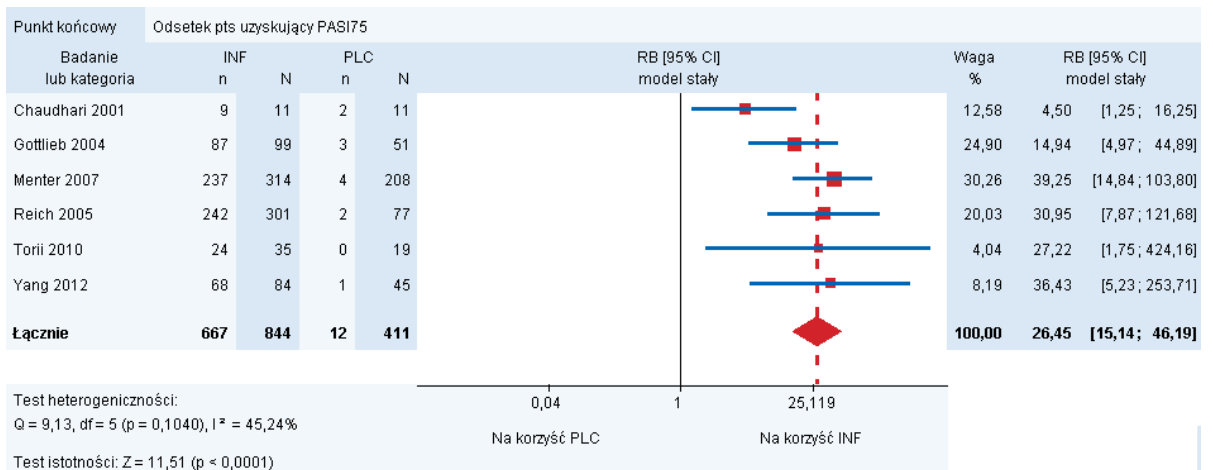
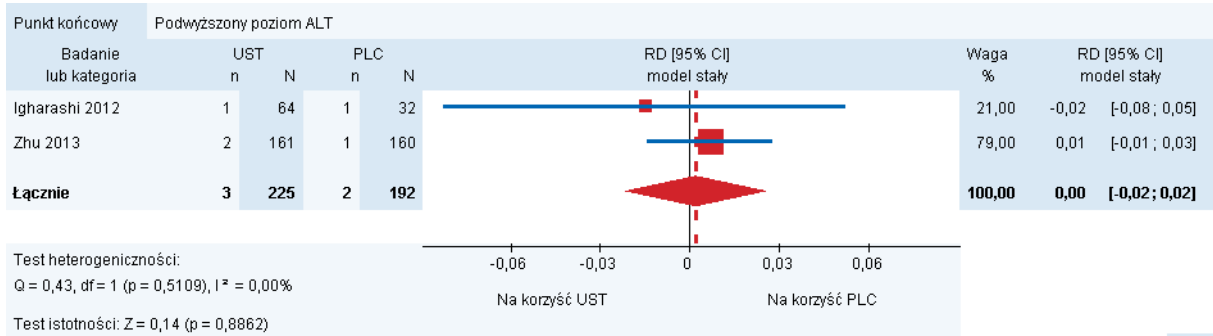
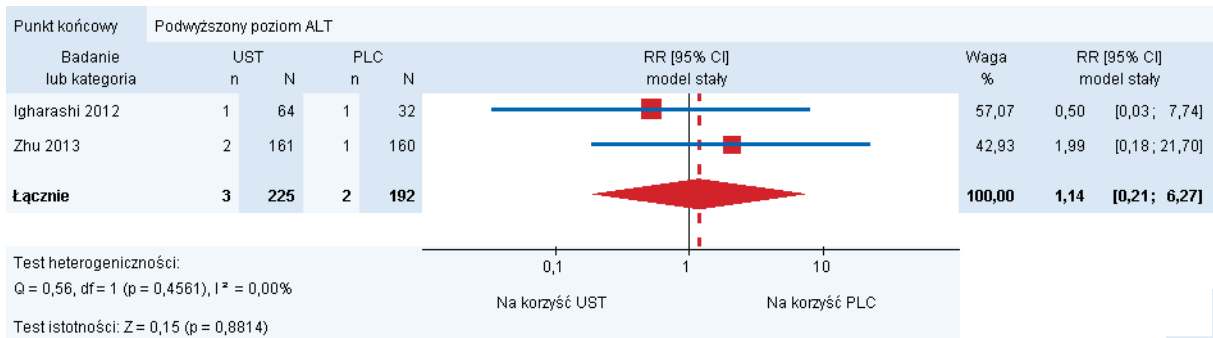
Test heterogeniczności:
Q = 0,34, df = 2 (p = 0,8455), I² = 0,00%

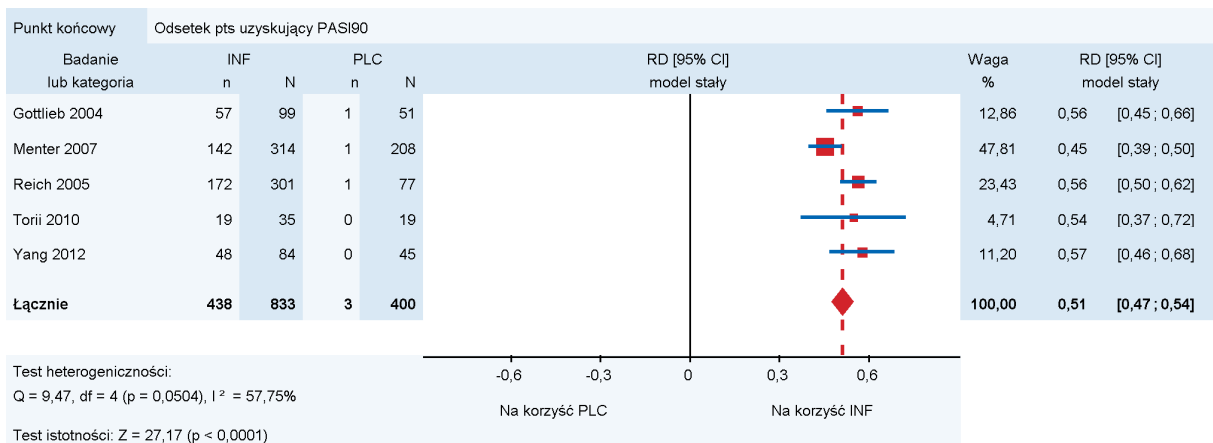
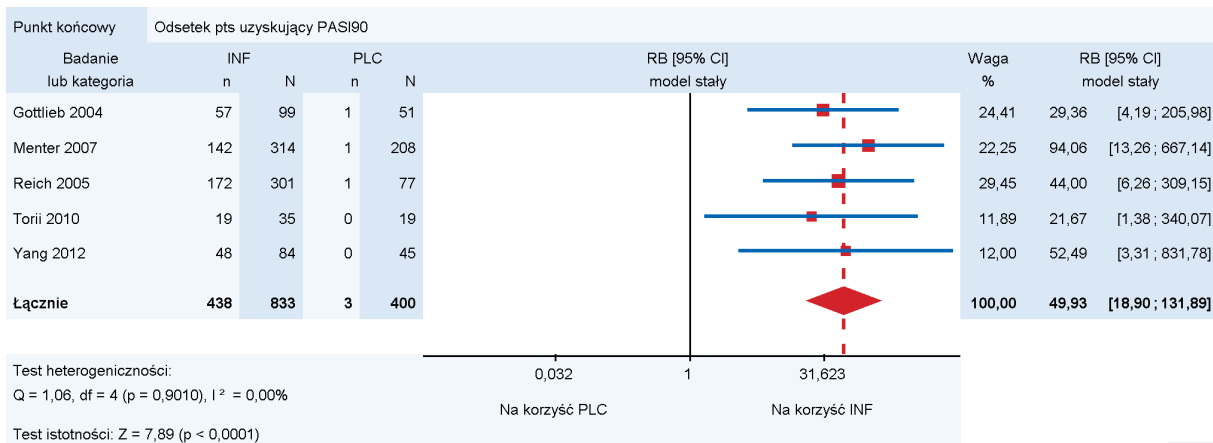
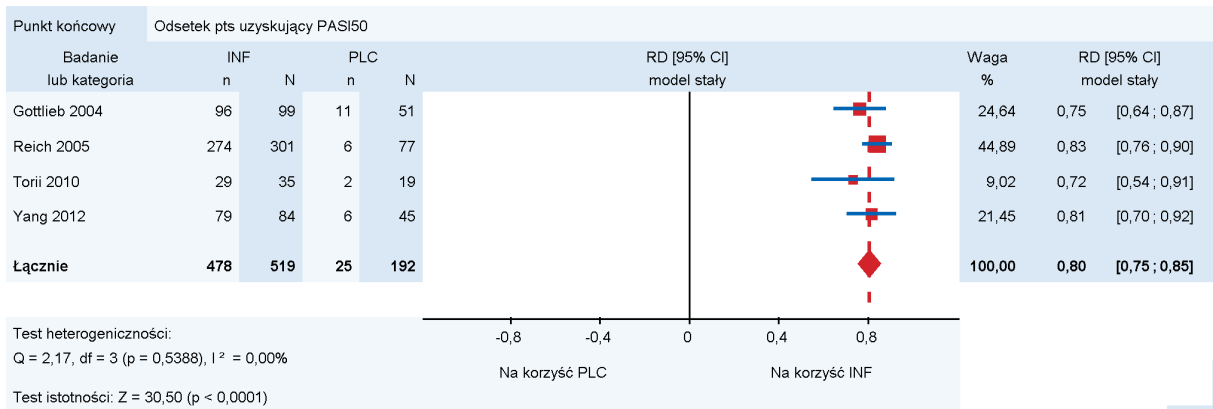
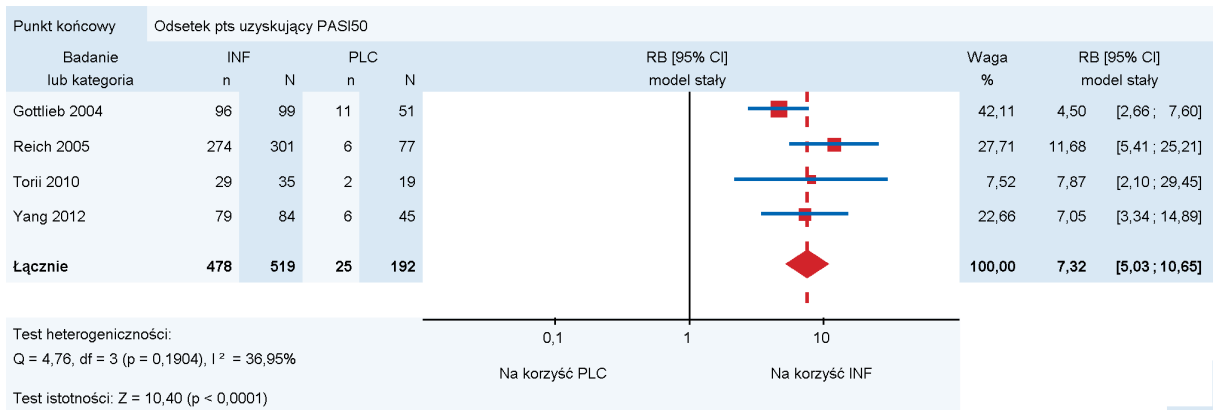
Test istotności: Z = -0,26 (p = 0,7938)

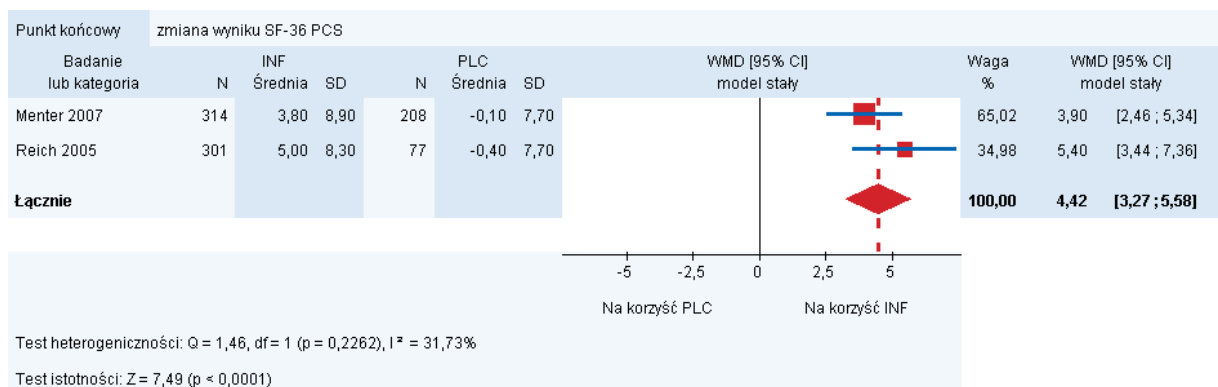
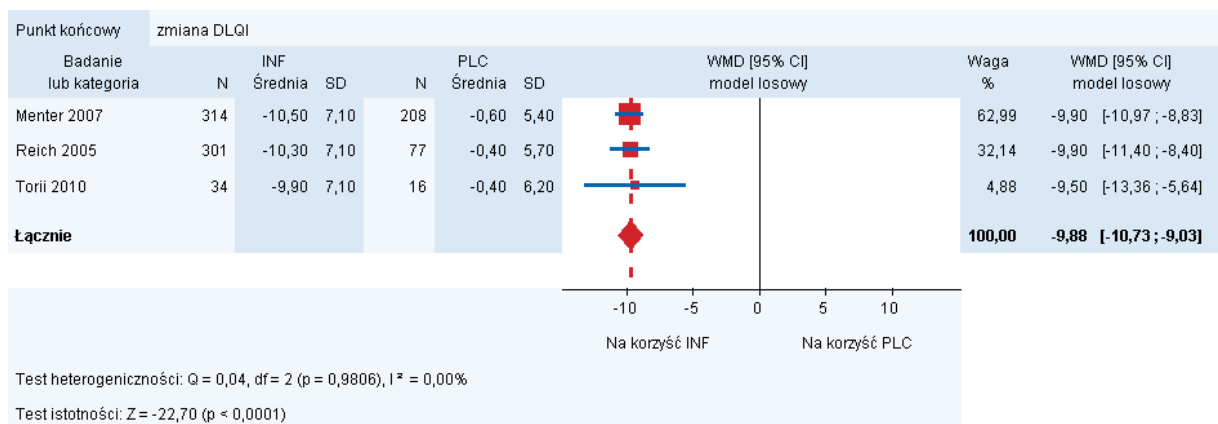
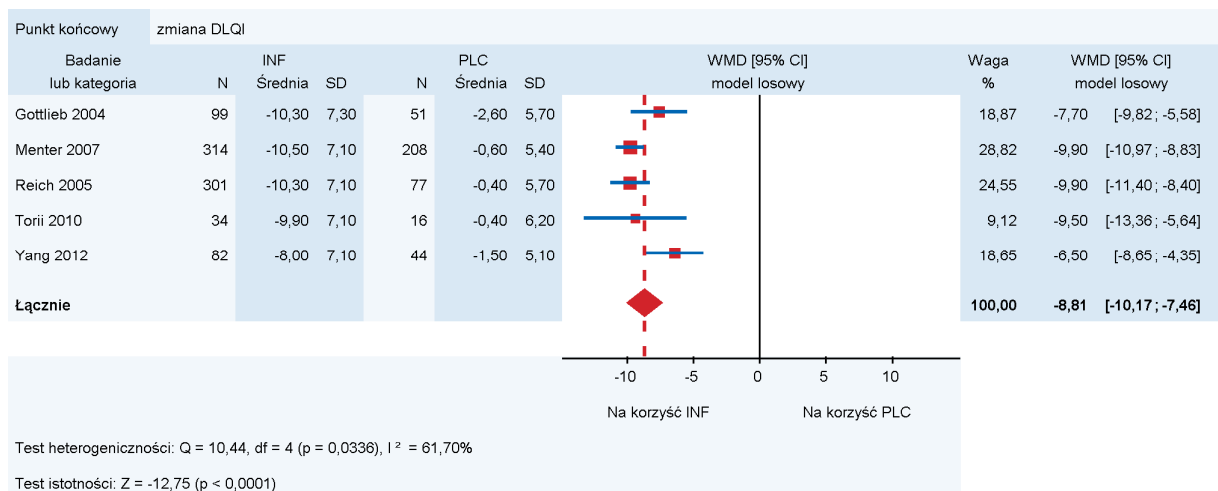
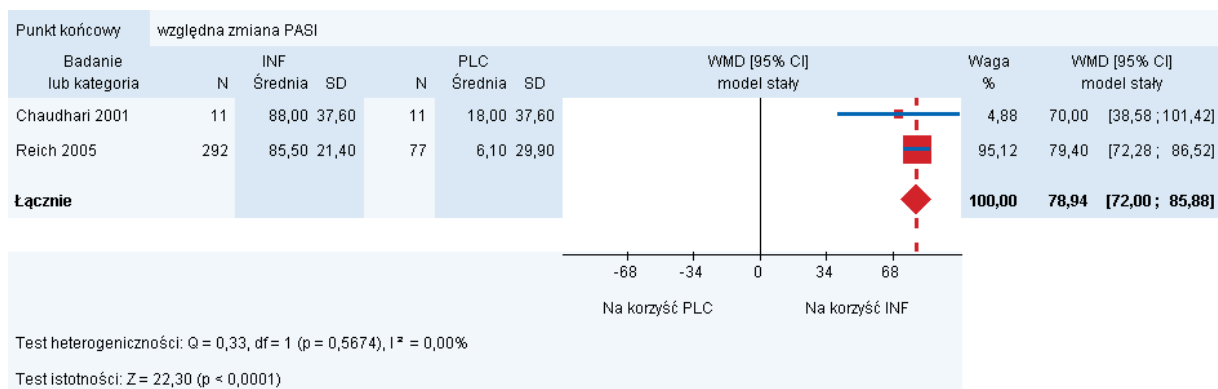


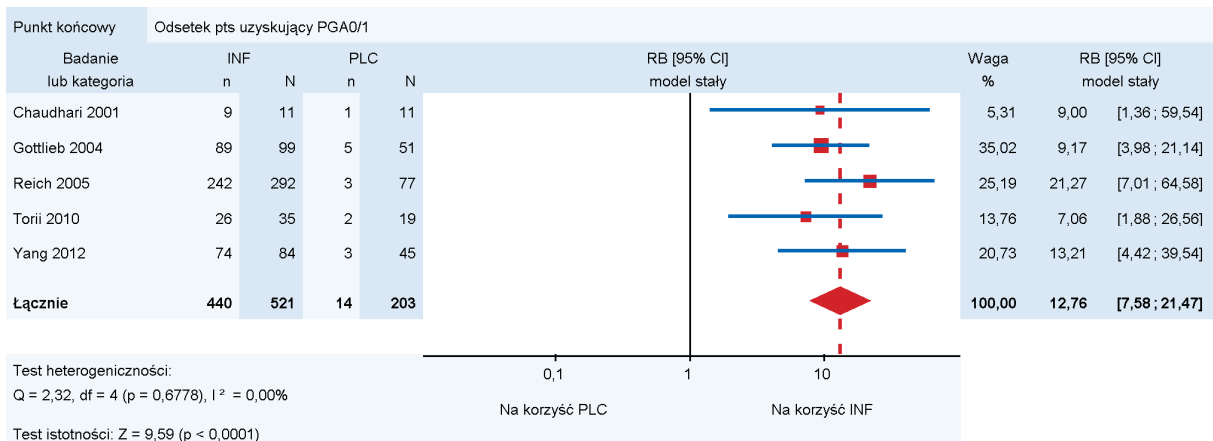
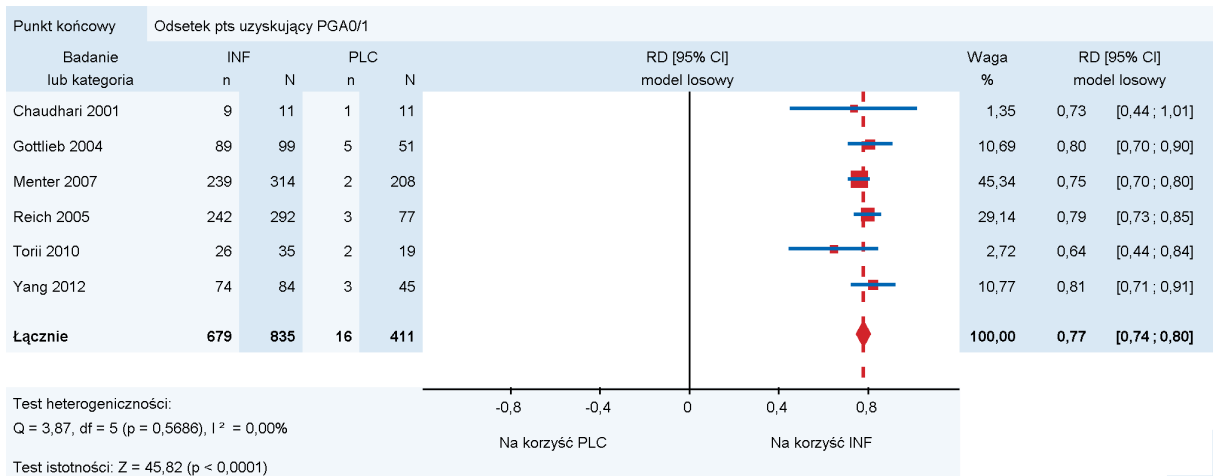
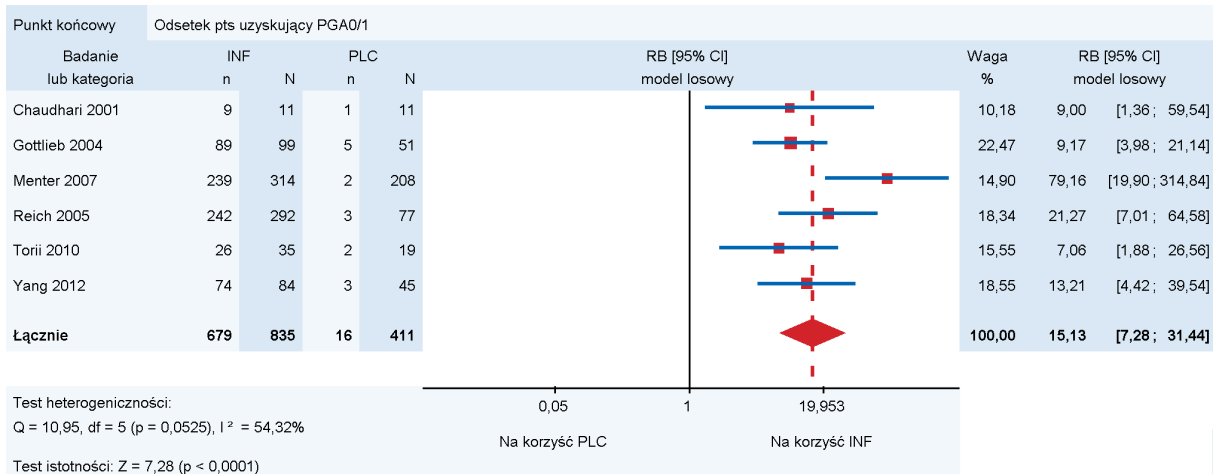
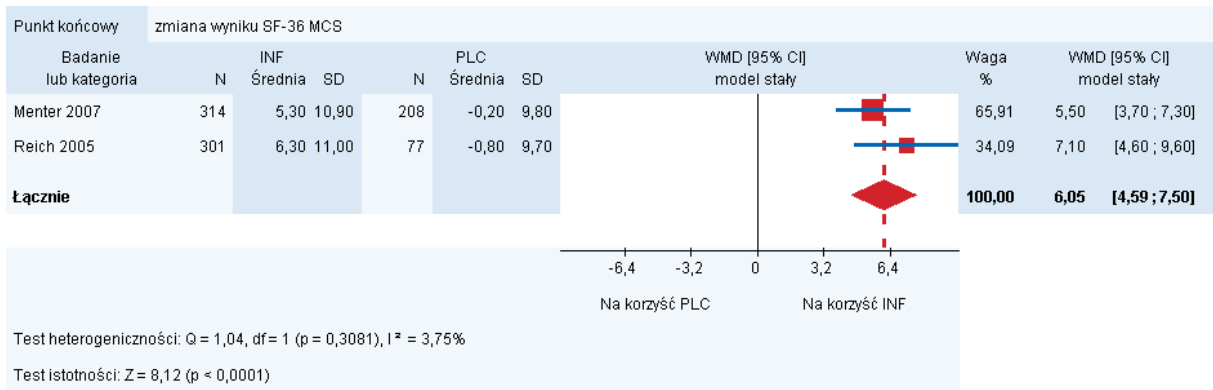
Test heterogeniczności:
Q = 0,57, df = 2 (p = 0,7514), I² = 0,00%

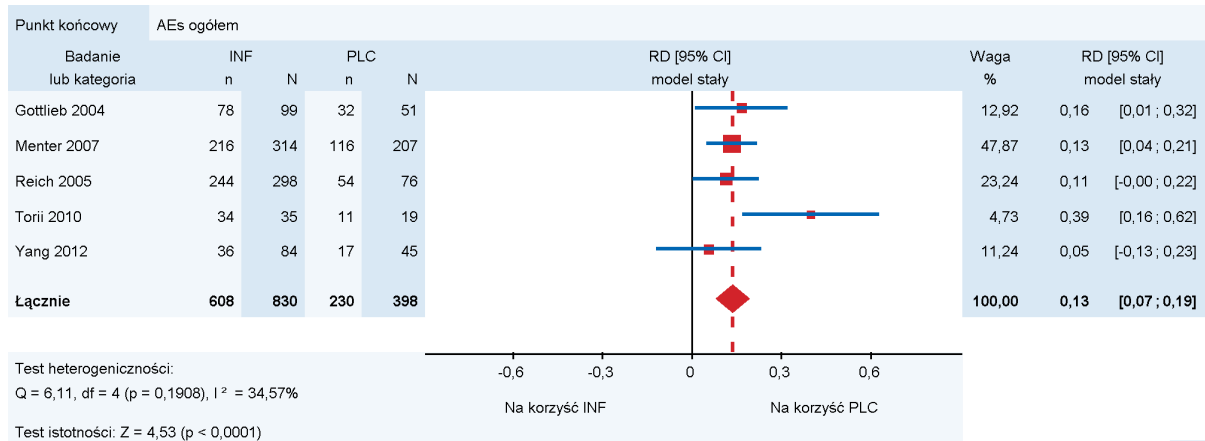
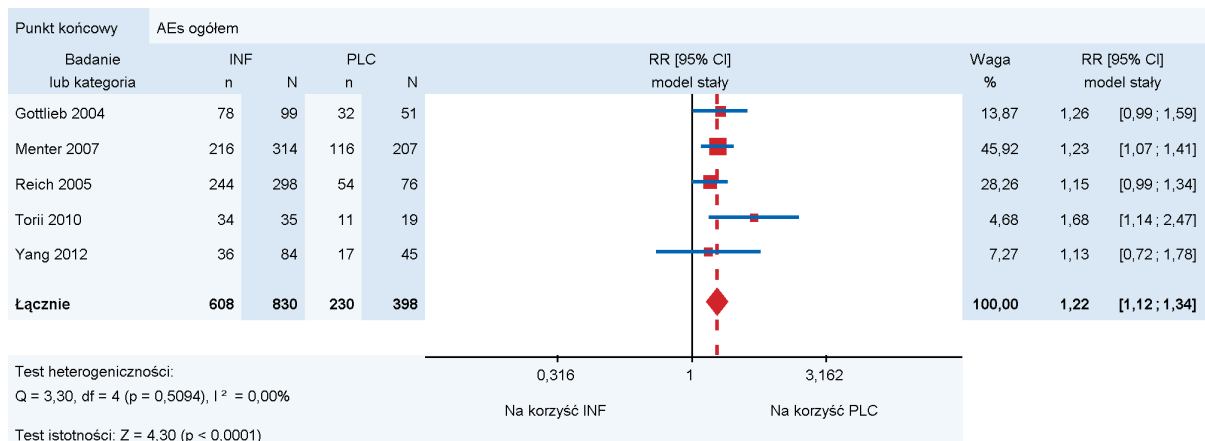
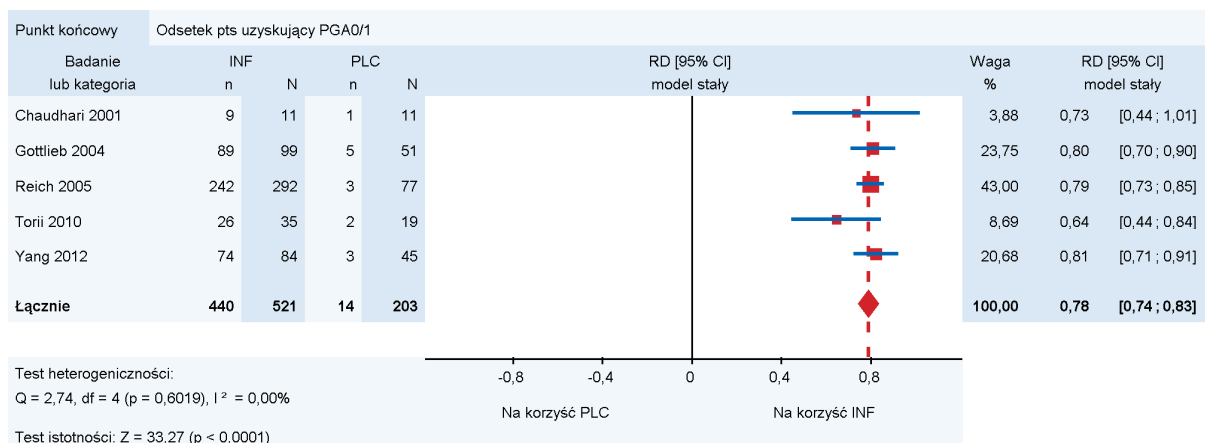
Test istotności: Z = -0,14 (p = 0,8908)

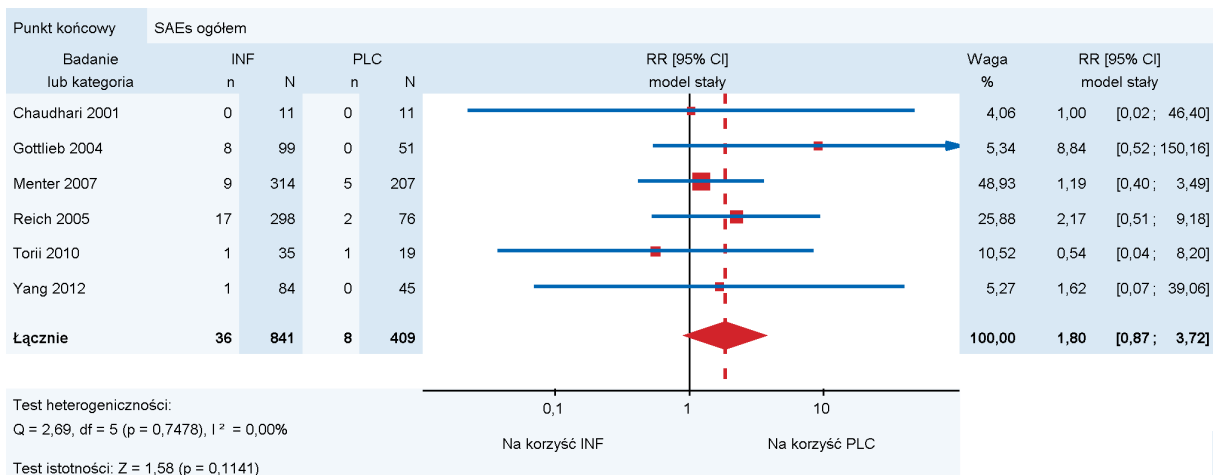
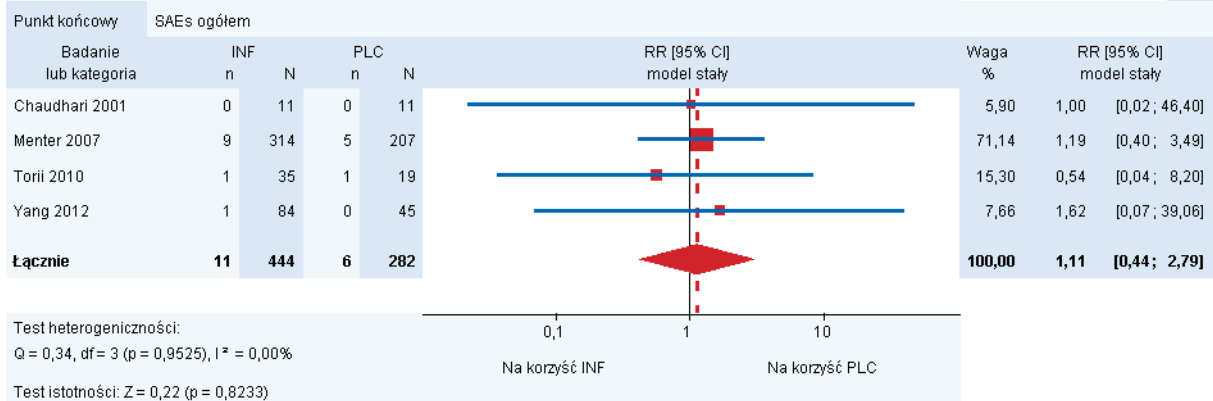
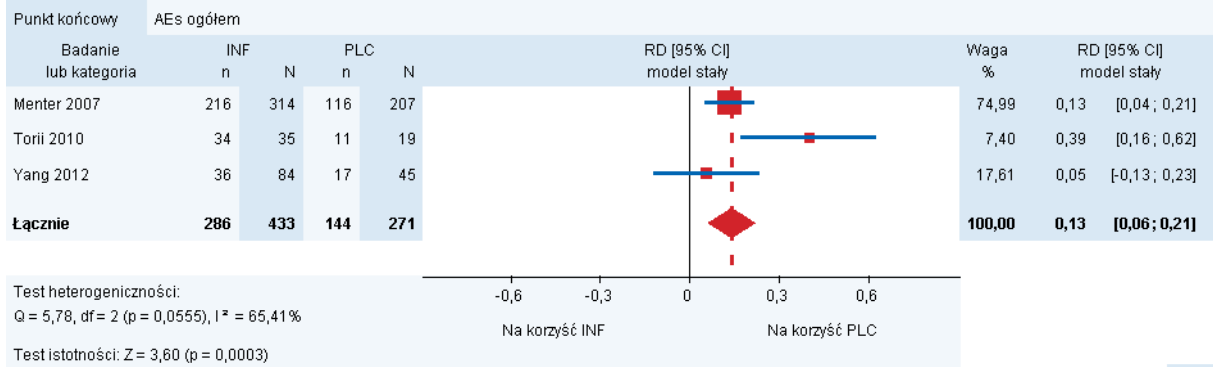
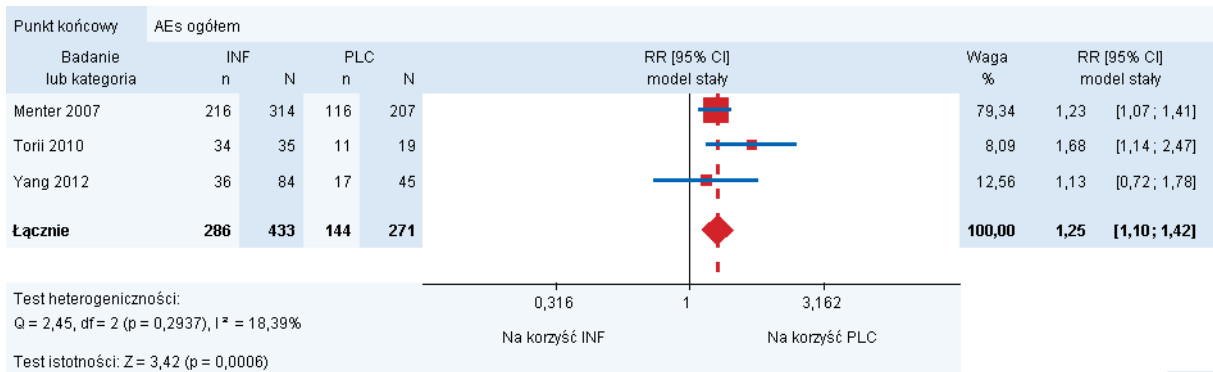


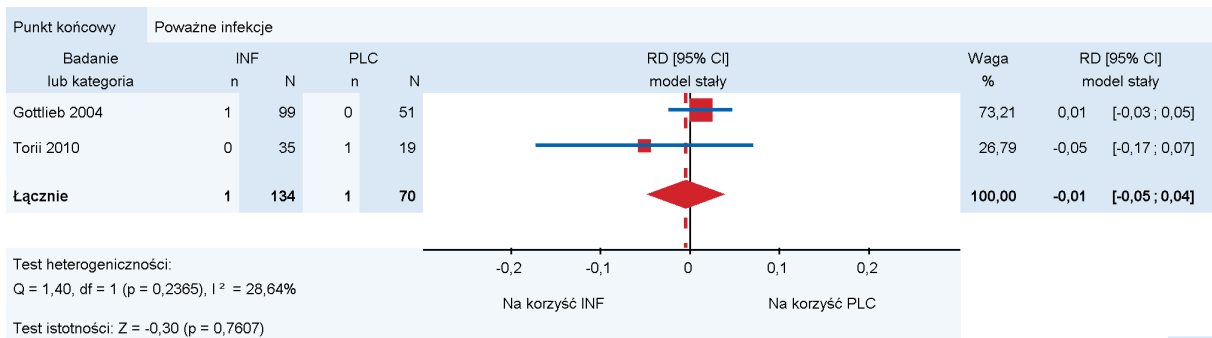
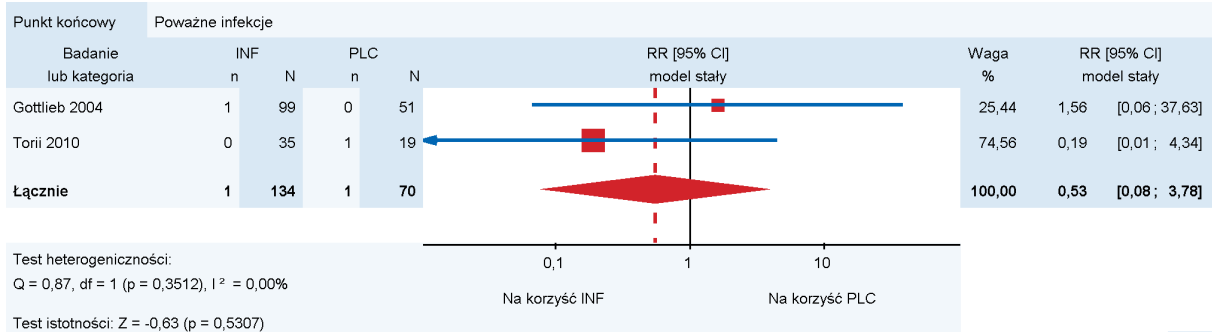
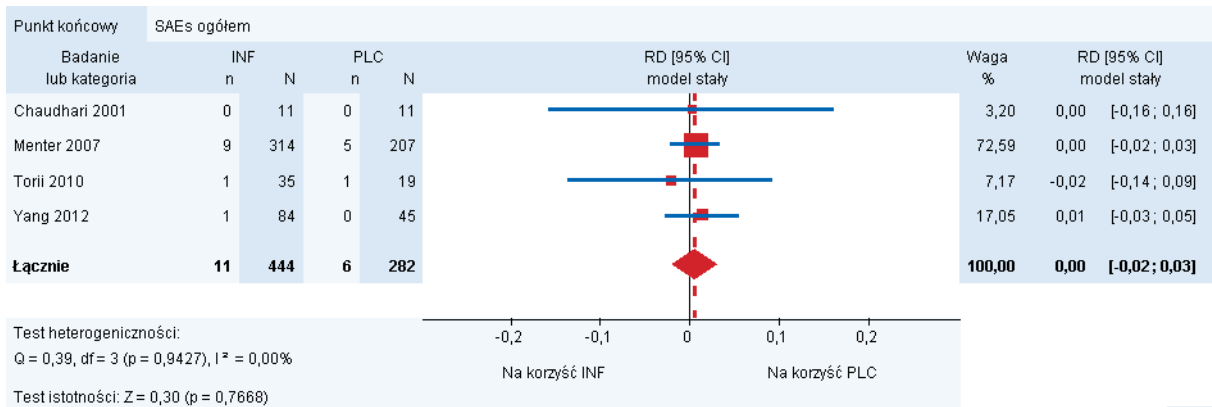
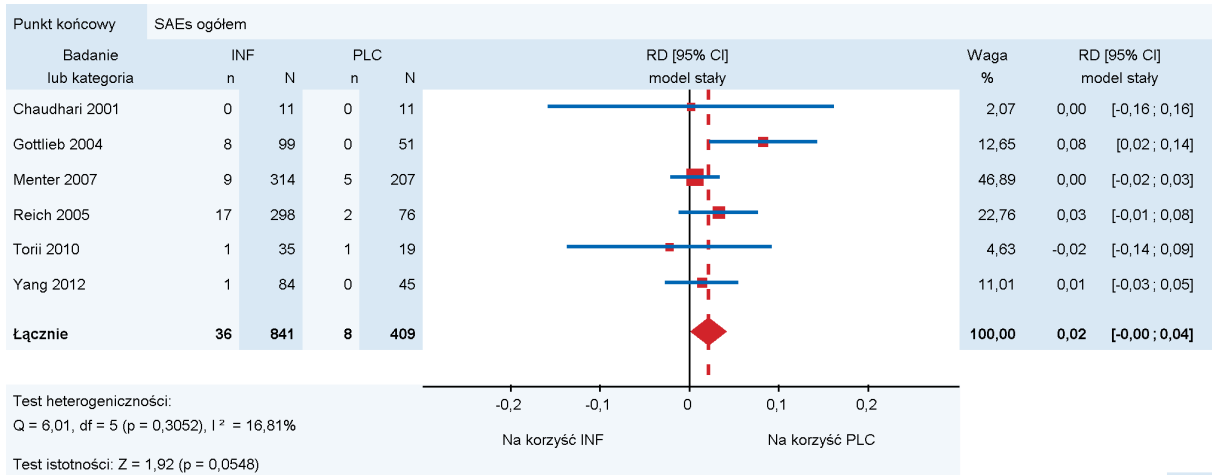


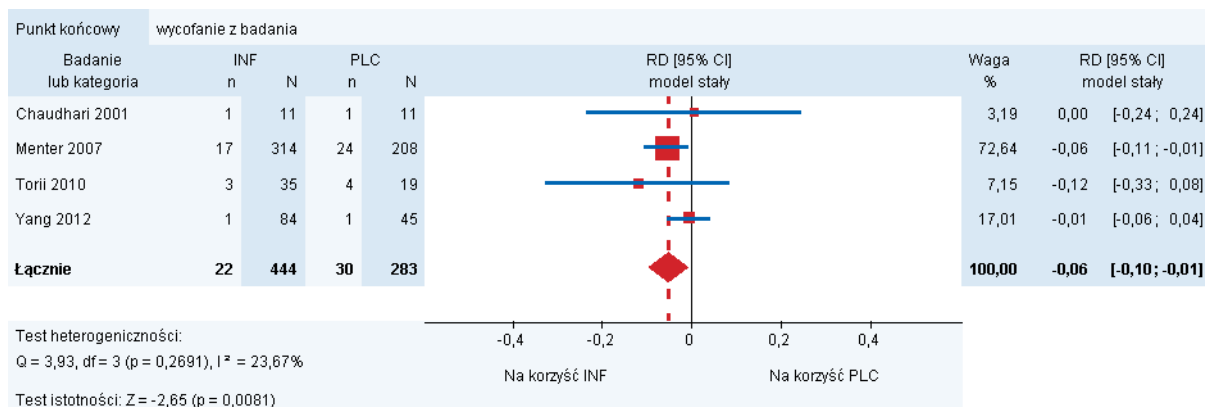
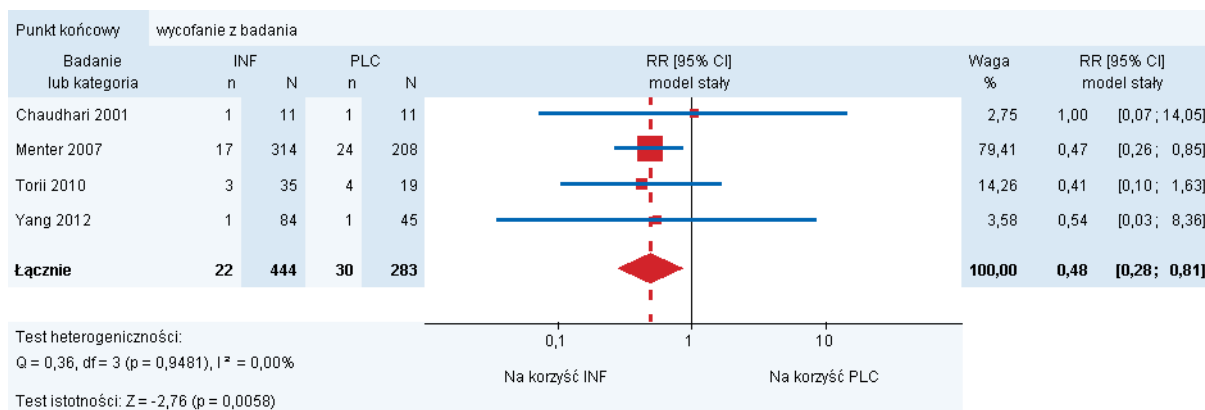
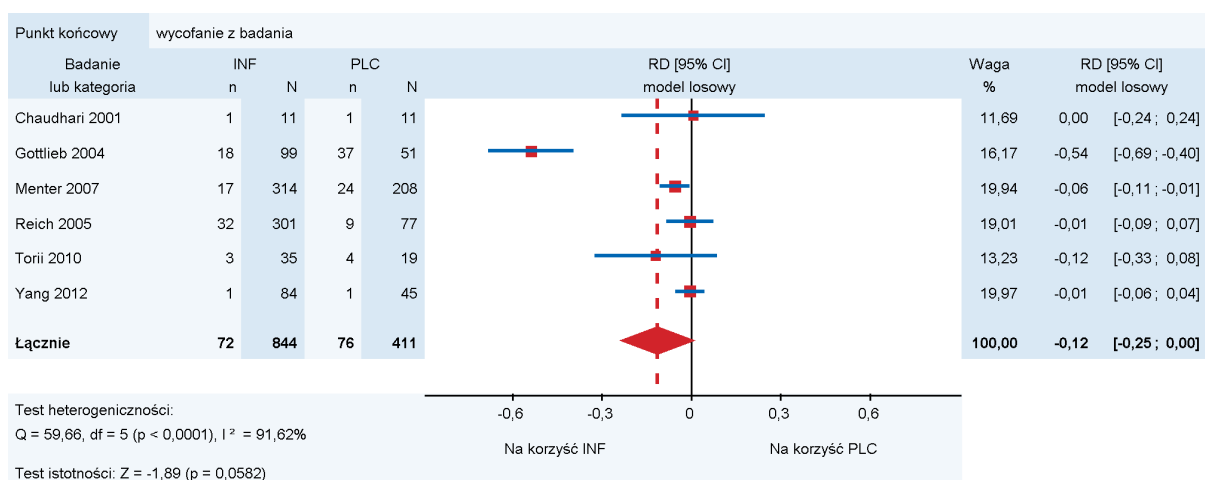
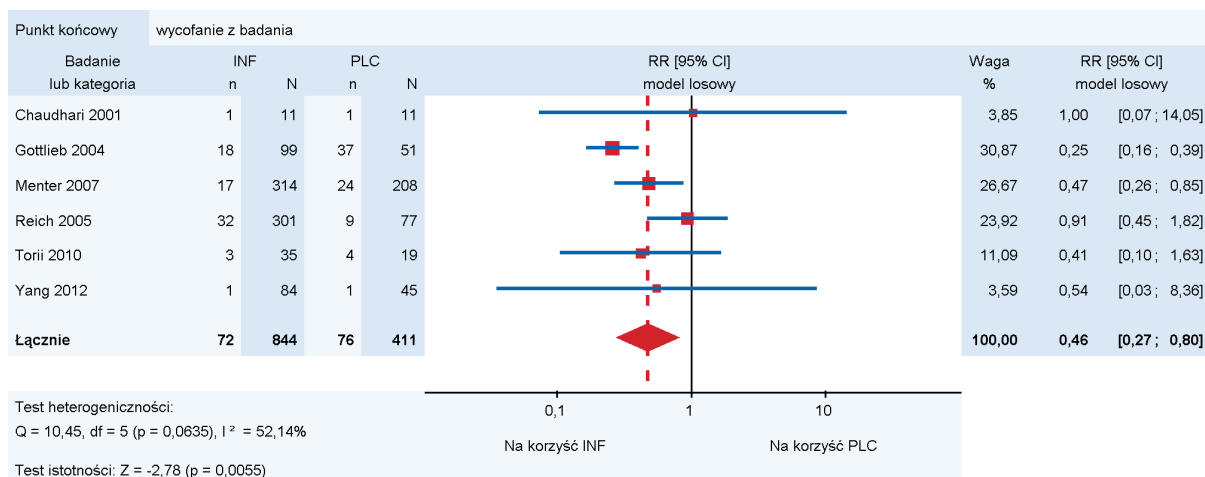


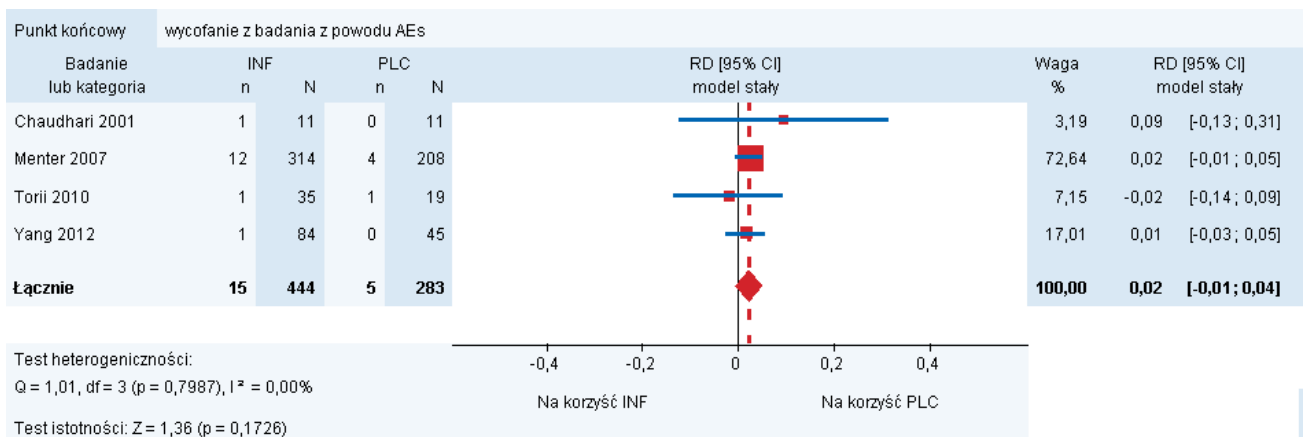
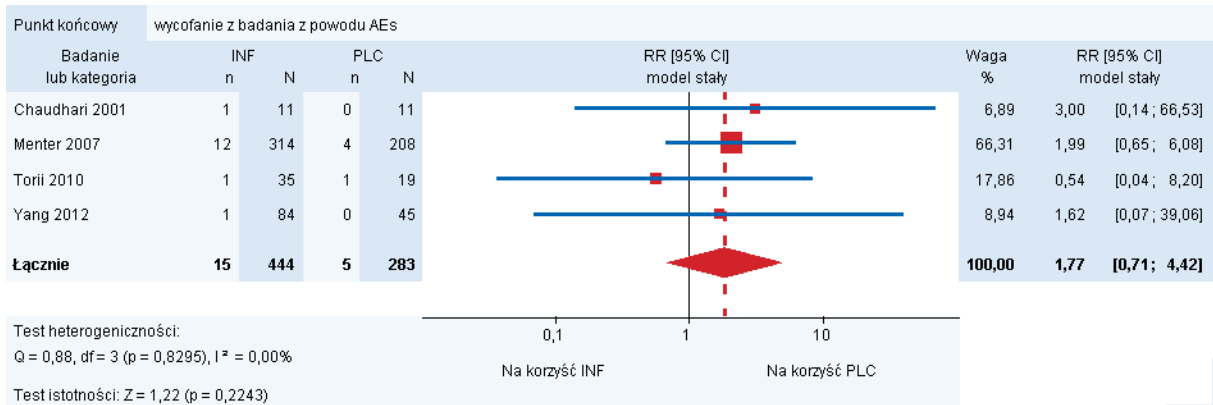
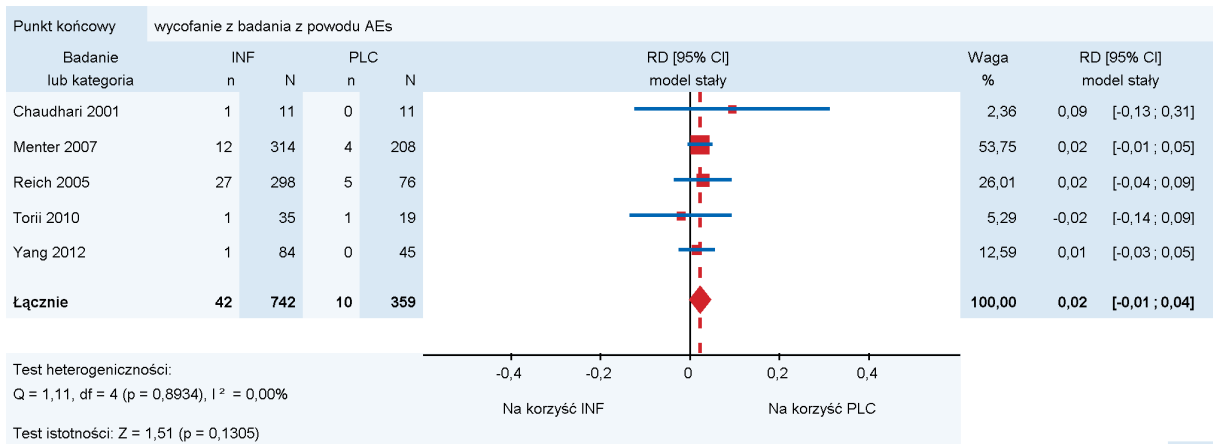
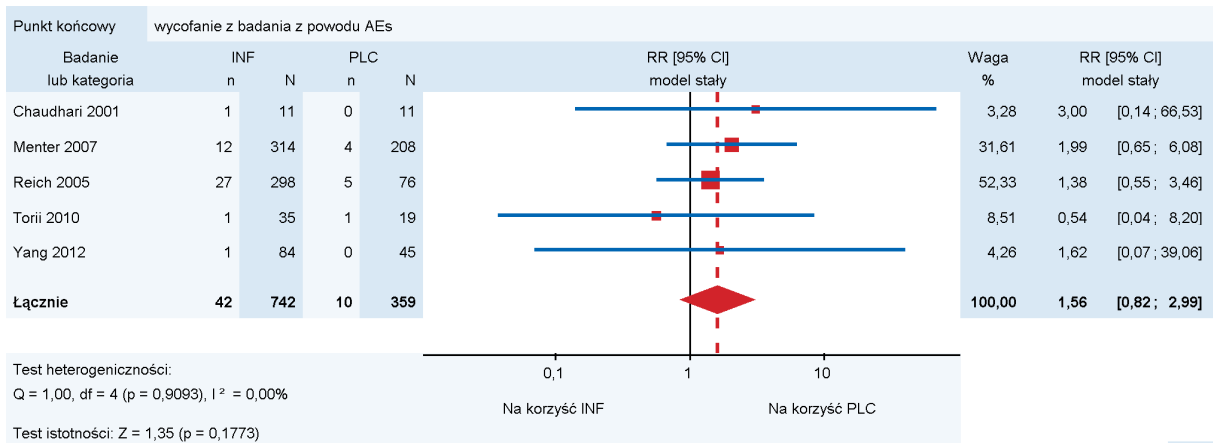


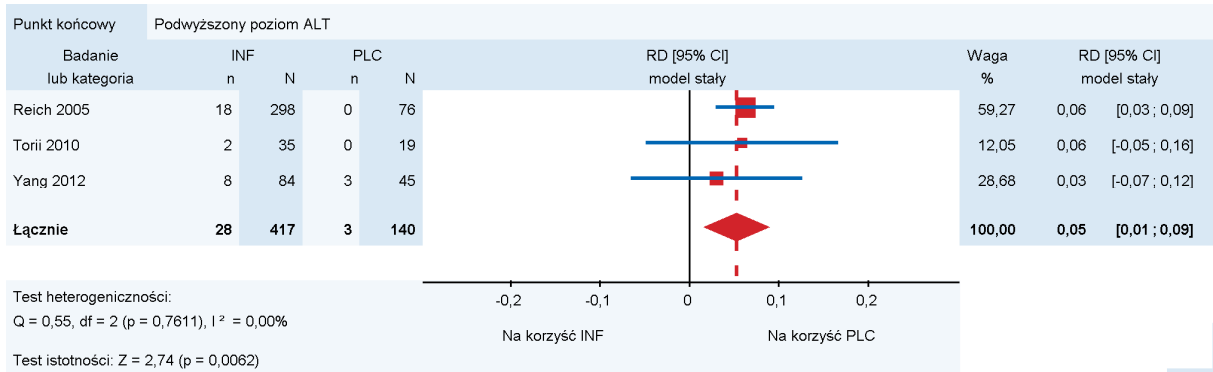
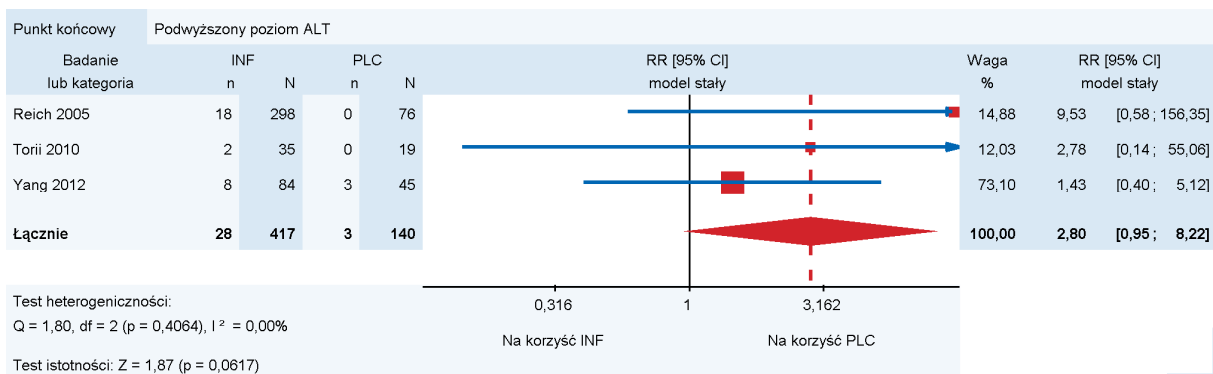
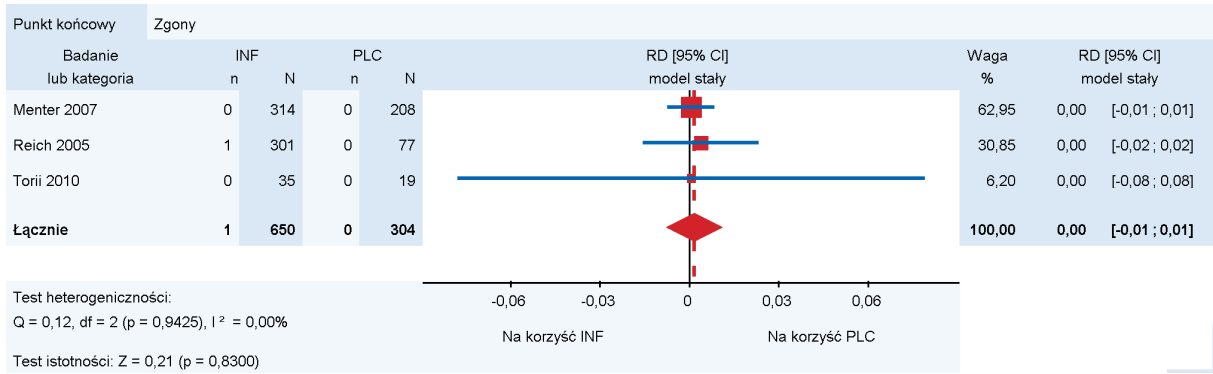
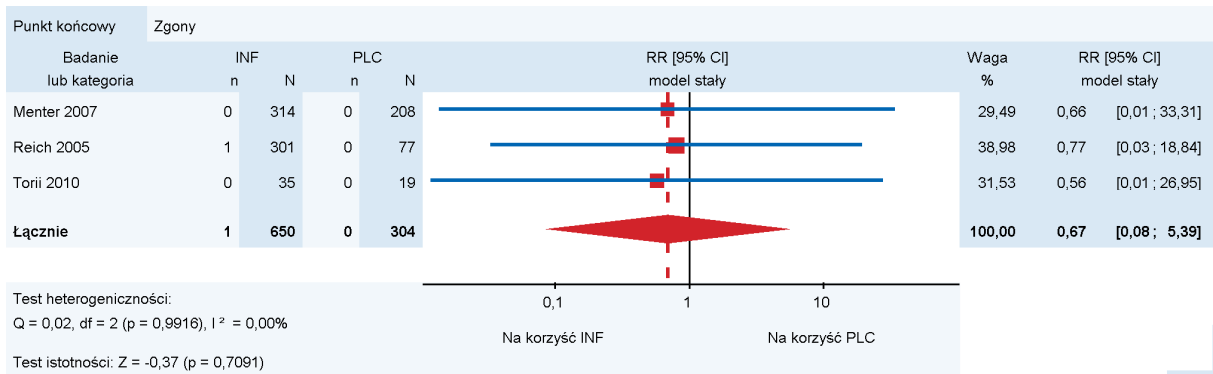


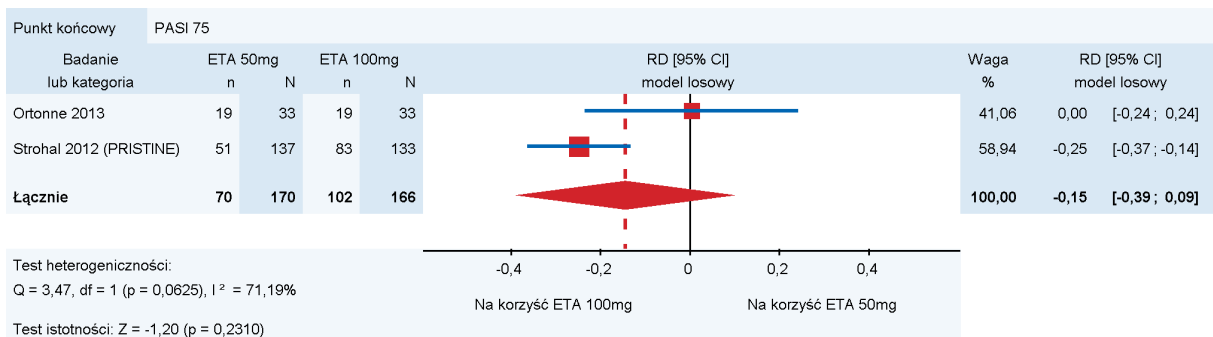
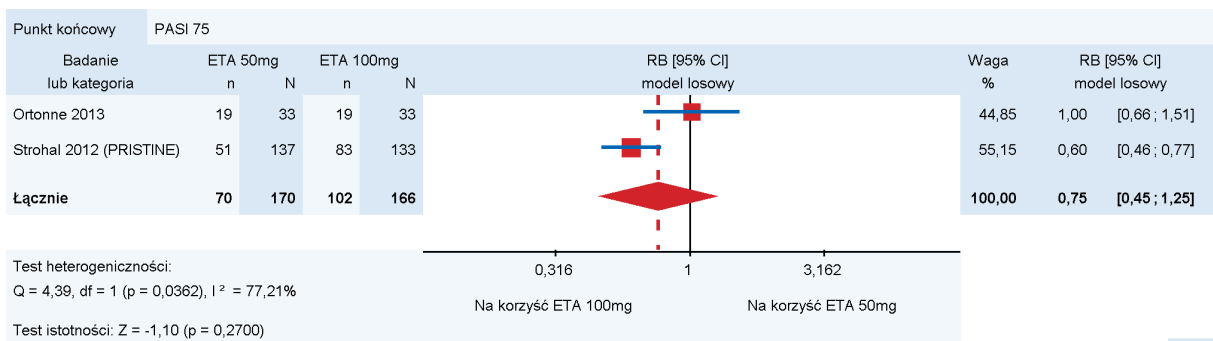
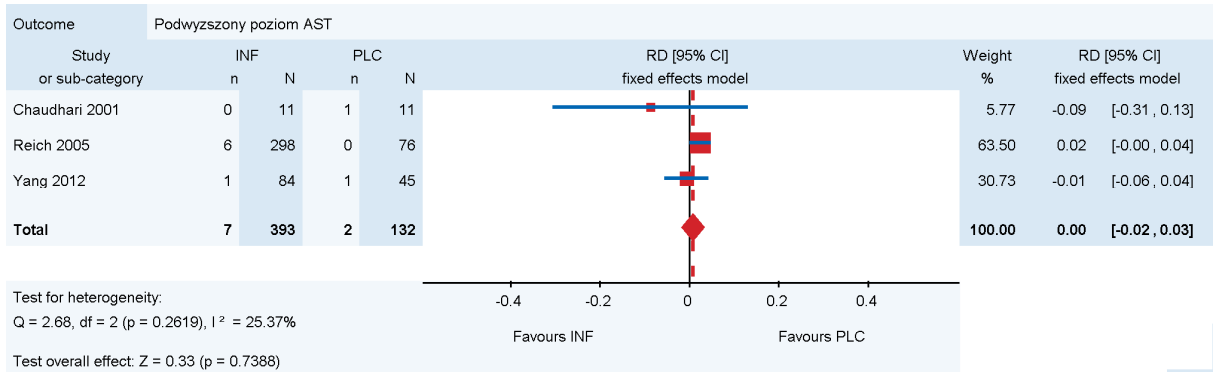
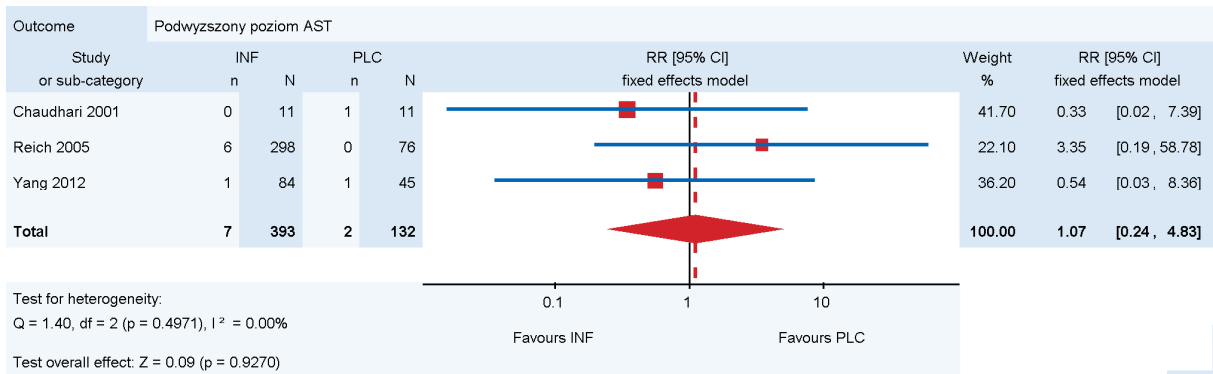


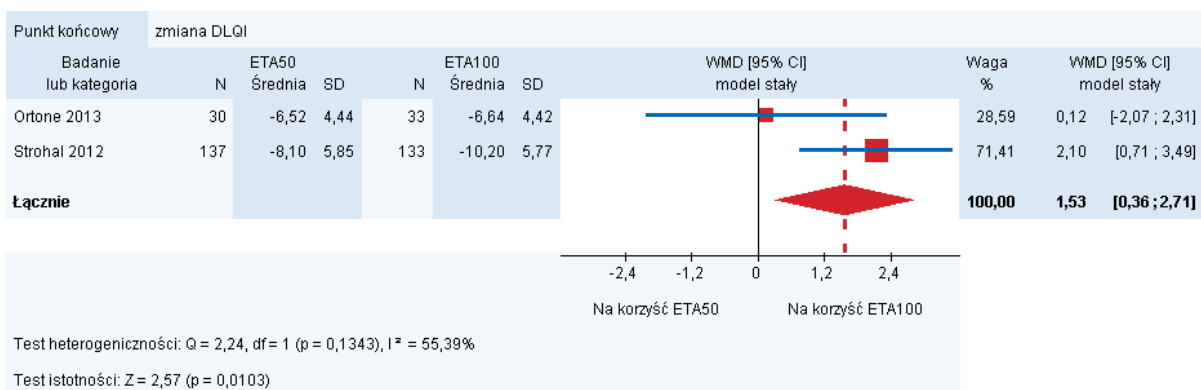
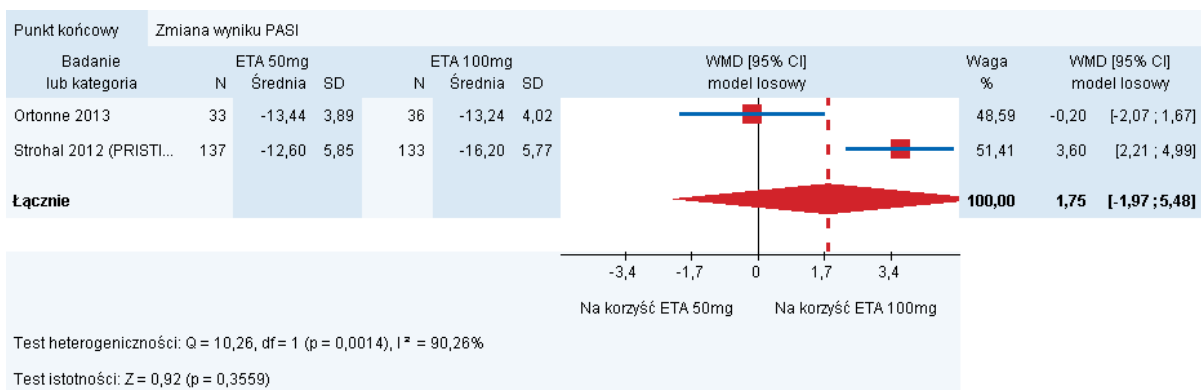
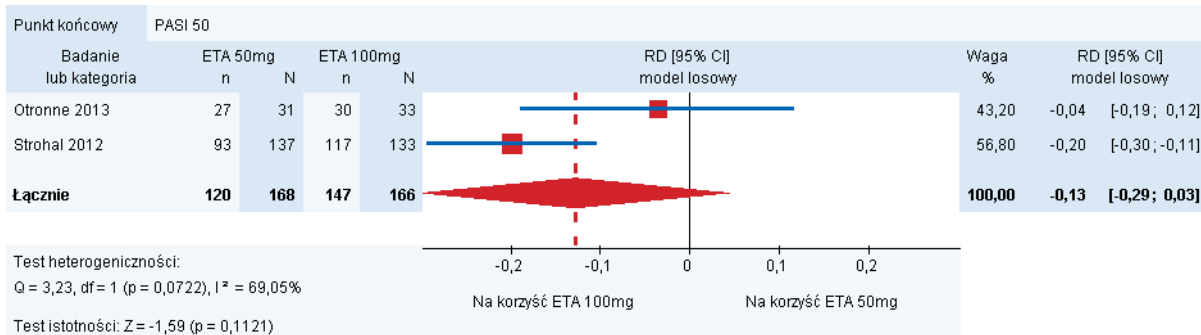
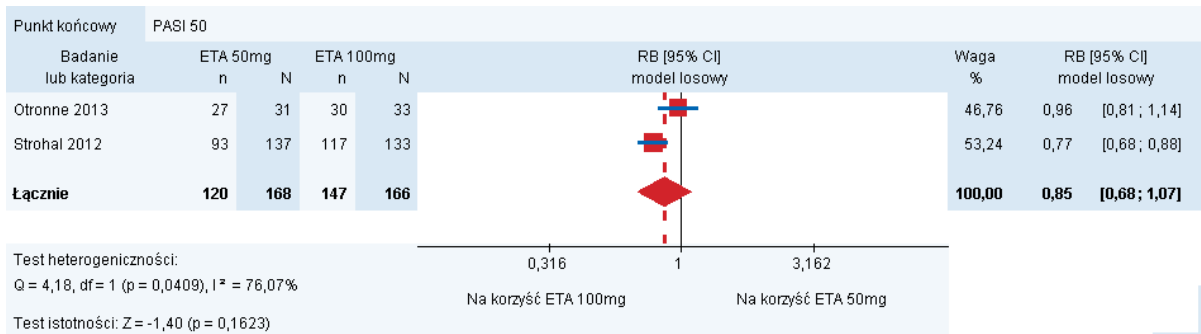


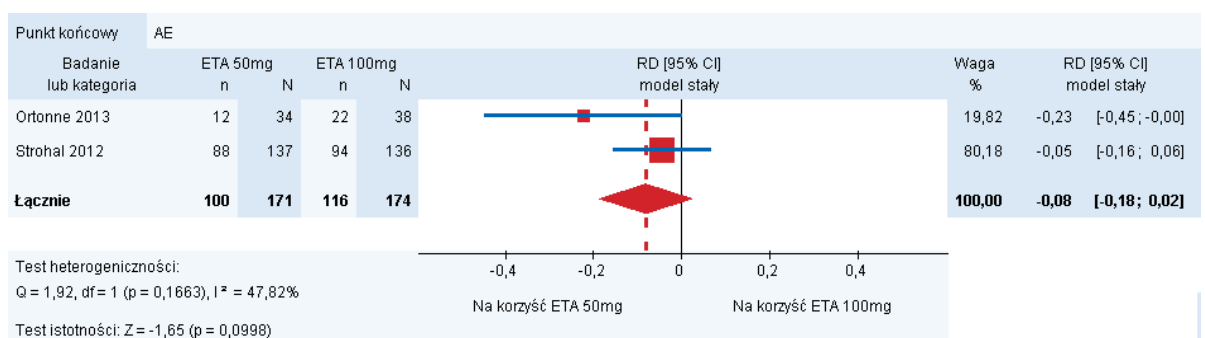
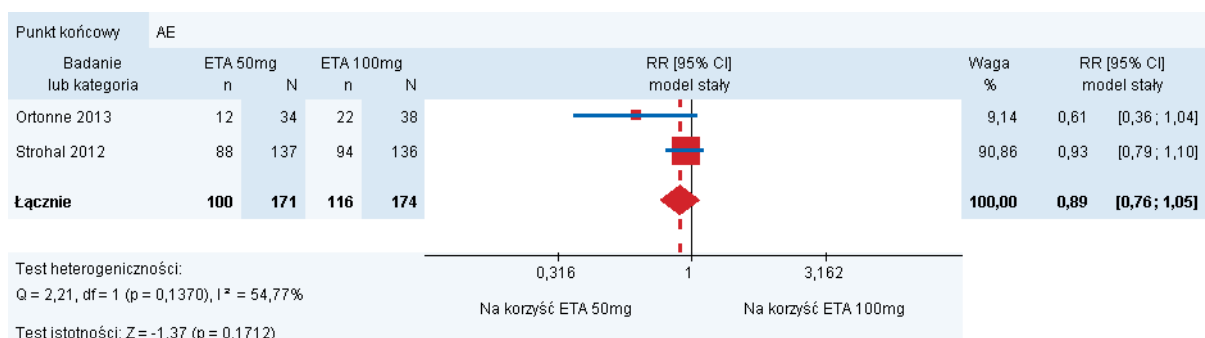
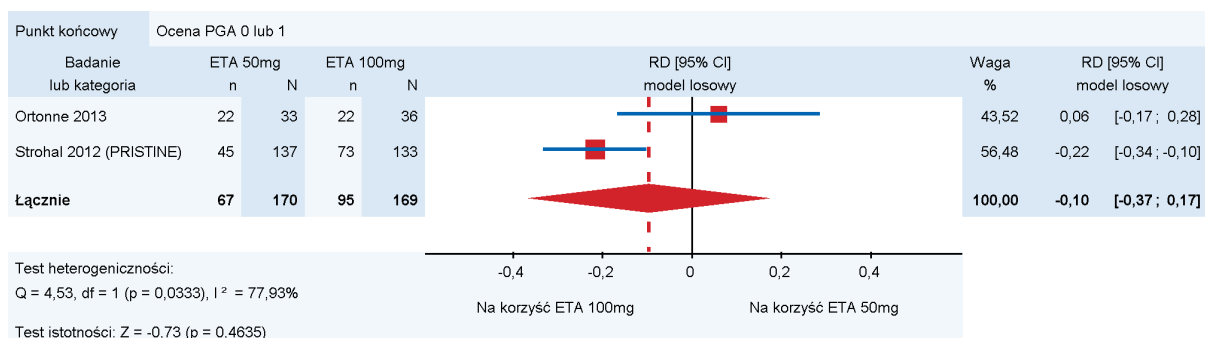
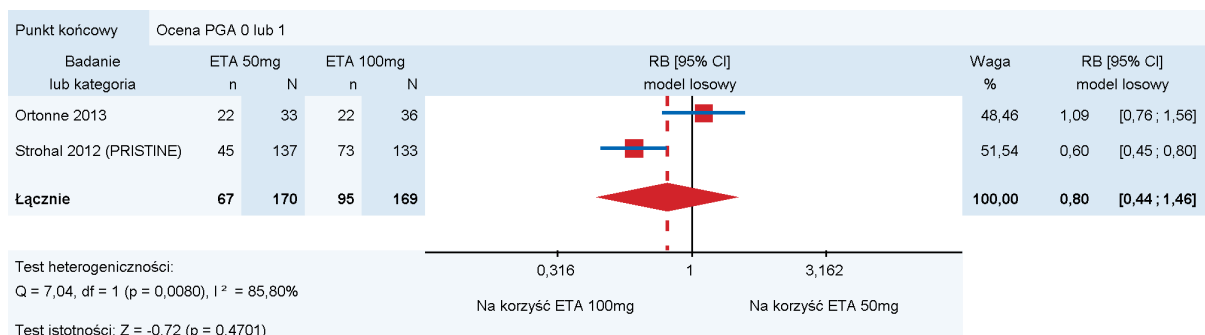


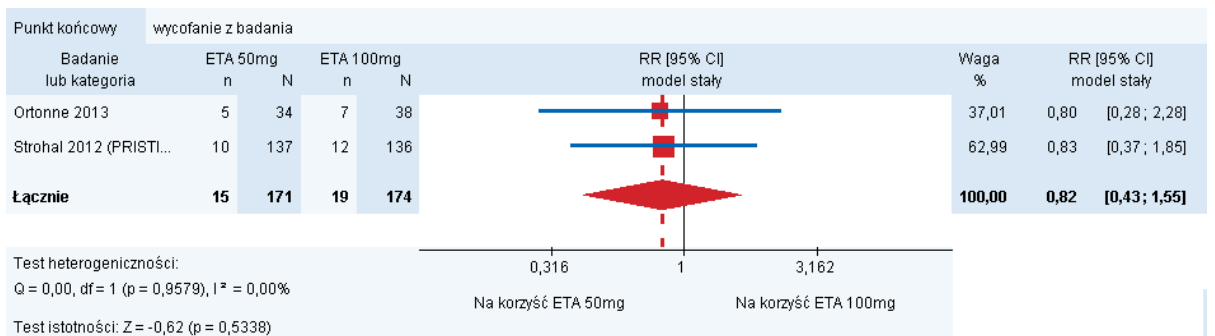
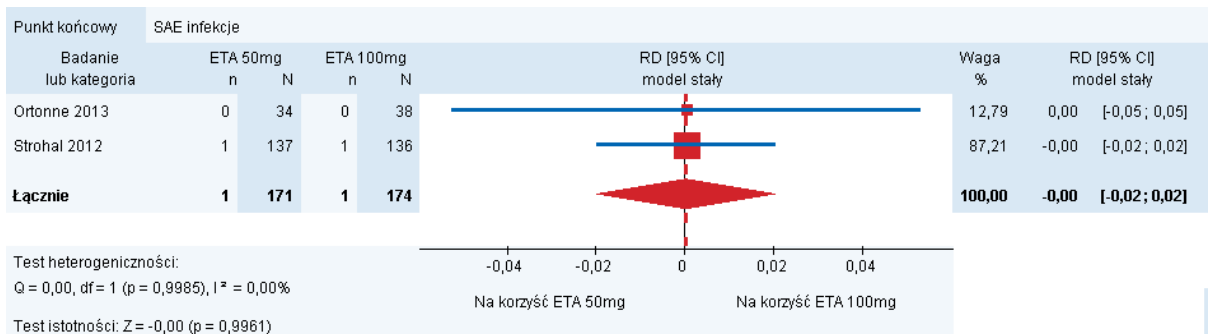
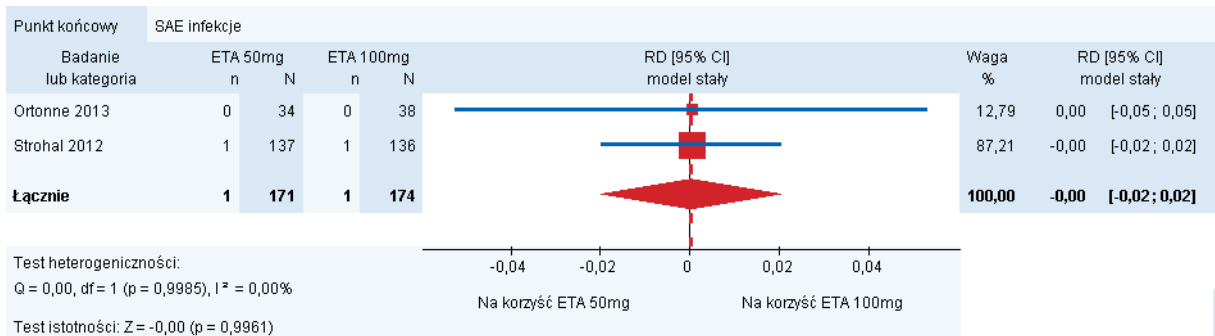
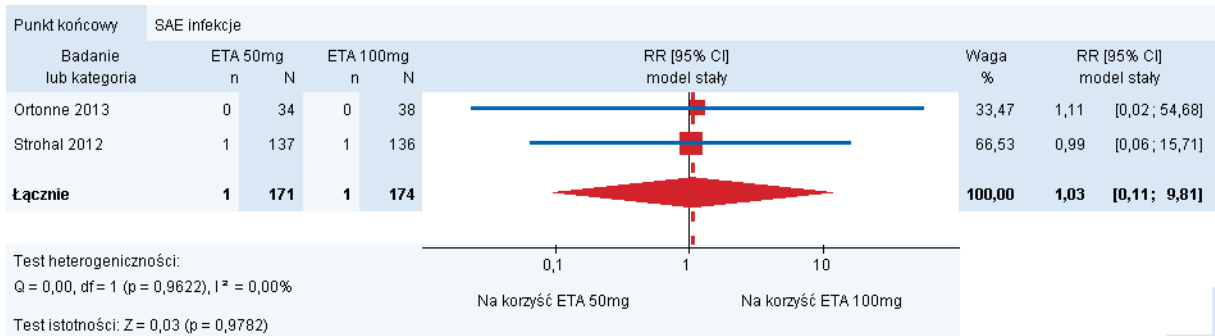
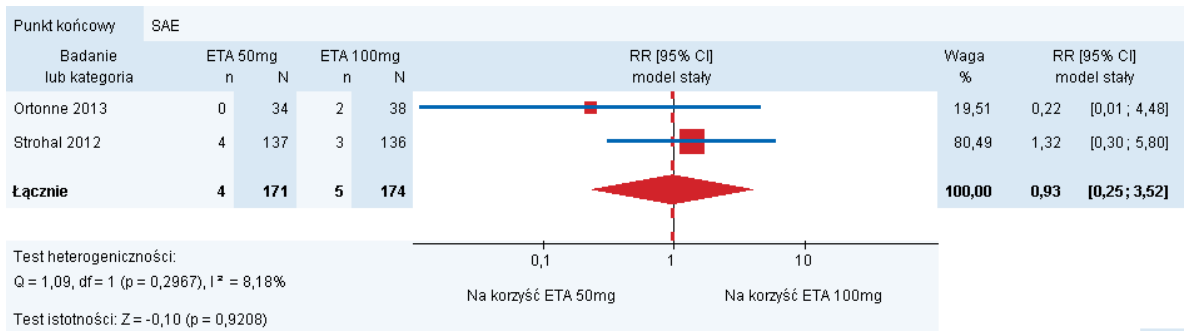


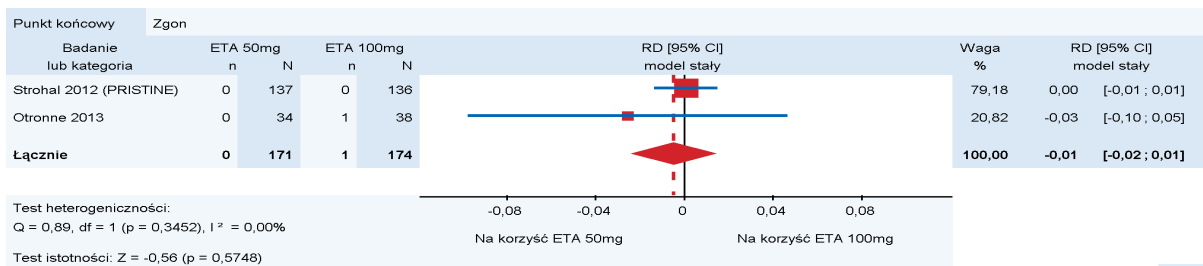
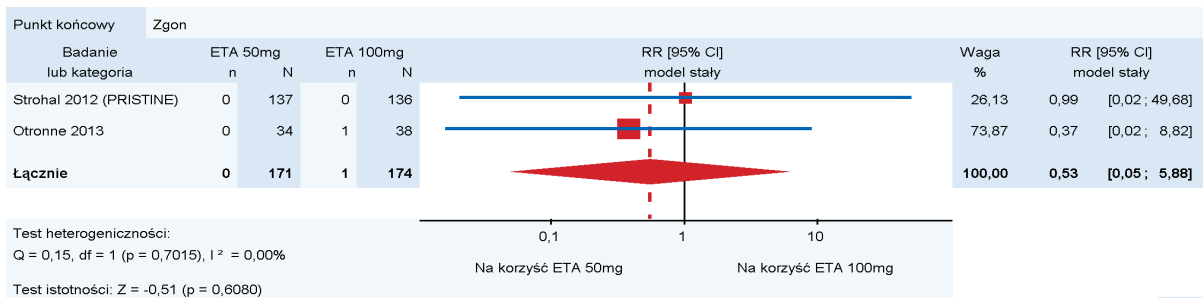
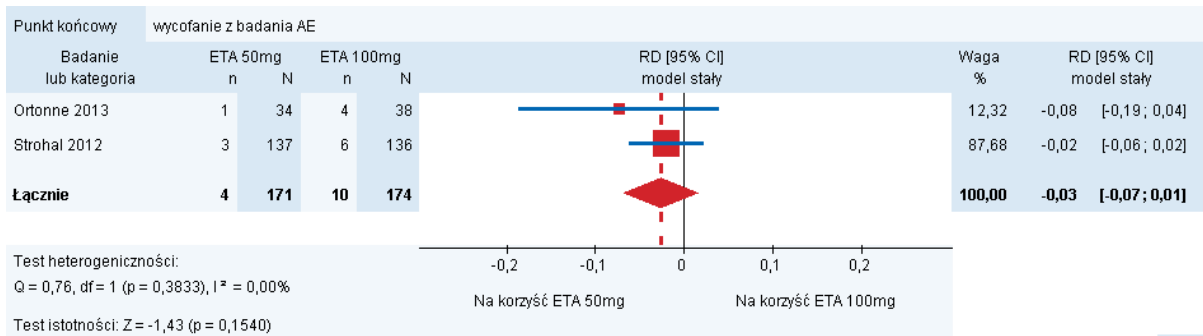
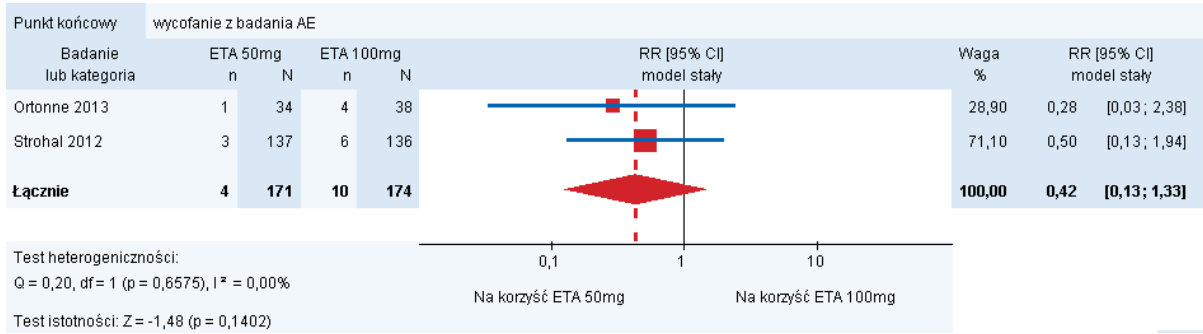
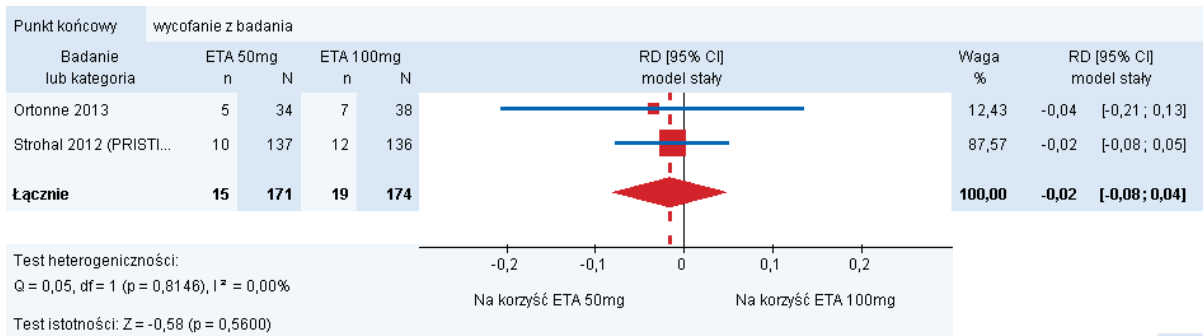


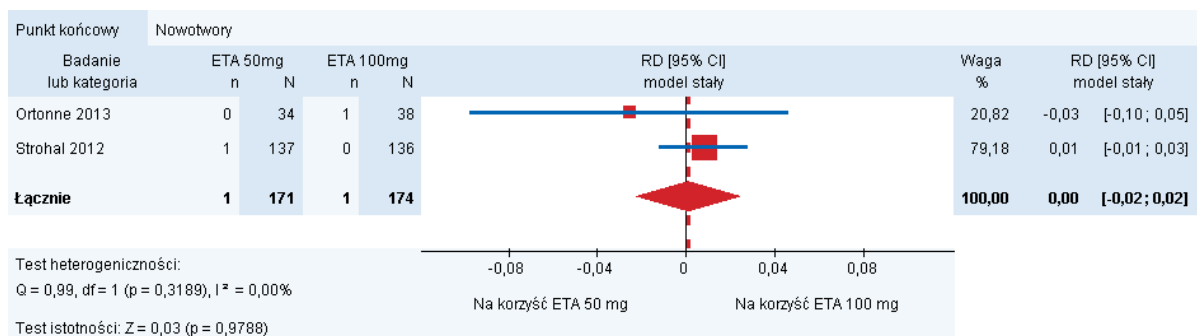
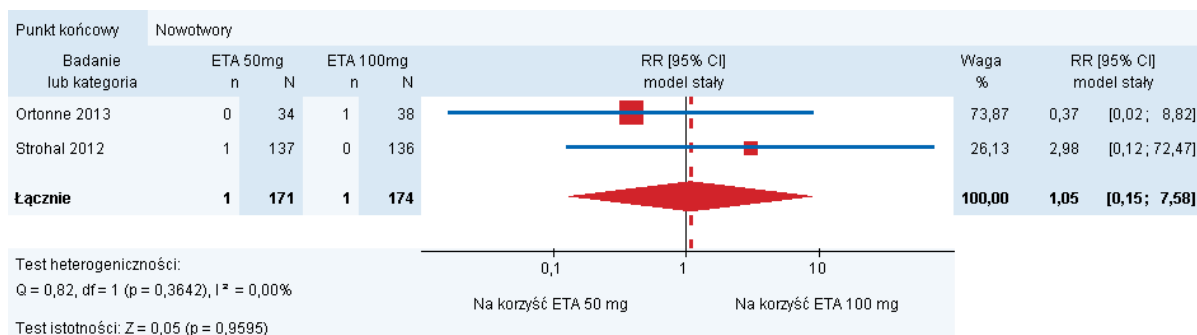












20.7. Szczegółowy opis wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 177.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia łuszczycy preparatami biologicznymi

Nazwa towarzystwa/ rok publikacji	Rekomendacje		
	Umiejscowienie leków biologicznych	Schemat leczenia preparatami biologicznymi	Algorytm postępowania w niepowodzeniu terapii preparatami biologicznymi
PTD 2010, 2012, 2014 [4, 13, 22]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (PASI > 10 i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10), kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania co najmniej dwóch różnych klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, PUVA) przez odpowiednio długi czas (z reguły 2–3 miesiące) lub gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania co najmniej dwóch z nich	Brak; największą skutecznością wyróżnia się infl ksymb, potem ustekinumab, adalimumab oraz etanercept	Możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej z metotreksatem, zmiana preparatu na inny
AAD 2008–2011 [38–43]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania terapii miejscowej i fototerapii (nie ma konieczności wcześniejszego stosowania leczenia ogólnoustrojowego klasycznego)	Brak; największą skutecznością wyróżnia się infliksymb, potem adalimumab oraz etanercept. Niewie ka liczba danych dostępnych w czasie opracowywania wytycznych na temat ustekinumab uniemożliwiła wydanie rekomendacji odnośnie tego preparatu.	Możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej z metotreksatem lub fototerapią, zmiana preparatu na inny.
EADV 2009 [44]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania metotreksatu, cyklosporyny lub PUVA lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.	Brak; największą szybkością działania wyróżnia się infl ksymb.	Możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej z metotreksatem.
BAD 2009 [45]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10), kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) lub fototerapii, lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.	W pierwszej kolejności należy rozważyć preparaty z grupy inhibitorów TNF-α. W przypadku choroby stabilnej: etanercept lub adalimumab; w postaci niestabilnej: infliksymb; gdy potrzebny jest szybki efekt terapeutyczny: infliksymb lub adalimumab.	W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-α zmiana preparatu na ustekinumab.
CDA 2009 [46]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy; nie ma konieczności wcześniejszego stosowania leczenia ogólnoustrojowego klasycznego lub fototerapii	Brak	Brak
SIGN 2010 [47]	W ciężkiej łuszczycy, kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, PUVA), lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania	Brak	Brak

Nazwa towarzystwa/ rok publikacji	Rekomendacje		
	Umiejscowienie leków biologicznych	Schemat leczenia preparatami biologicznymi	Algorytm postępowania w niepowodzeniu terapii preparatami biologicznymi
DDG/BVDD 2012 [48]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, PUVA), lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.	Brak	Zwiększenie dawki lub częstości przyjmowania preparatu, włączenie leczenia skojarzonego, zmienianie leku biologicznego na inny
NICE 2012 [49]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (PASI \geq 10 oraz DLQI \geq 10), kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna oraz PUVA), lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.	Brak; infliksimab należy zastosować w I linii leczenia biologicznego u pacjentów z bardzo ciężką łuszczycą (PASI \geq 20 oraz DLQI \geq 18)	Możliwa zmiana leku biologicznego na inny.
SADV 2013 [50]	W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (PASI \geq 10, BSA \geq 5% oraz DLQI $>$ 10), kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania klasycznych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, PUVA), lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.	Ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, ryzyka niepowodzenia, drogi i częstości podawania leków, trybu życia pacjenta oraz kosztów. Największą skutecznością wyróżnia się infliksymab, potem ustekinumab, adalimumab oraz etanercept.	Zwiększenie dawki lub częstości przyjmowania preparatu, włączenie leczenia skojarzonego, zmienianie leku biologicznego na inny

20.8. Badania w toku

Tabela 178.
Badania w toku dla adalimumabu według rekordów Clinical Trials Search Portal (WHO)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
TNF-alfa Inhibitors and Antibody Production in Patients With Psoriasis (NCT01657513)	Interwencyjne (nRCT)	Nieznany	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	60	ADA vs INF vs ETA	Rozpoczęcie: czerwiec 2012 Zakończenie: lipiec 2013 (University Hospital, Gentofte, Copenhagen)
Evaluation of Lymphocytic Infiltrate, Dendritic Cells and Cytokines Expression in Psoriatic Lesion and Normal Skin Before and After TNF Alfa Inhibitors Therapy (ELIDACE) (NCT01237262)	Interwencyjne (nRCT)	Nieznany	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	20	ADA vs ETA vs INF	Rozpoczęcie: listopad 2010 Zakończenie: listopad 2011 (University of Padova)
The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis (CASTIP) (NCT01088165)	Interwencyjne (RCT)	Nieznany	Łuszczycą plackowatą	66	ADA vs estry kwasu fumarowego	Rozpoczęcie: maj 2010 Zakończenie: maj 2014 (Medical University of Vienna)
An open label study of humira (adalimumab) in the treatment of patients with severe psoriasis (EudraCT NR 2006-004260-31)	bd	W toku	Dorośli z ciężką łuszczycą plackowatą	20	ADA	Rozpoczęcie: luty 2007 Zakończenie: bd (UHL NHS Trust)
Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. (LUN0809) (EudraCT NR 2009-015099-86)	bd	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	200	ADA vs ETA	Rozpoczęcie: grudzień 2009 Zakończenie: bd (Radboud University Nijmegen Medical Centre)
The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin (EudraCT NR 2008-001952-32)	bd	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	10	ADA	Rozpoczęcie: listopad 2008 Zakończenie: bd (Radboud University Nijmegen Medical Centre)
A prospective study to assess the effect of adalimumab on cardiovascular biomarkers in participants with severe chronic plaque psoriasis (ACTRN12613000419763)	bd	W toku	Dorośli z ciężką łuszczycą plackowatą	15	ADA	Rozpoczęcie: maj 2013 Zakończenie: bd (Abbvie)
Cardiovascular Effects in Psoriasis Patients	Interwencyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą	52	ADA	Rozpoczęcie: marzec 2011

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Treated With Adalimumab (NCT01320293)	(nRCT)		plackowatą			Zakończenie: wrzesień 2015 (University of North Carolina, Chapel Hill)
A prospective study to determine the minimal biologic drug serum trough concentration required to maintain stable disease activity in psoriasis (EudraCT NR 2012-005809-53)	Interwencyjne (nRCT)	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	65	ADA vs ETA vs UST	Rozpoczęcie: maj 2013 Zakończenie: bd (bd)
Mechanism of Action Study for Psoriasis (MOA) (NCT00932113)	Interwencyjne (RCT)	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	33	ADA vs metotreksat	Rozpoczęcie: czerwiec 2009 Zakończenie: czerwiec 2014 (Tufts Medical Center)
Study to Compare Efficacy and Safety of ABP 501 and Adalimumab (Humira®) in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT01970488)	Interwencyjne (RCT)	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	350	ADA vs ABP 501	Rozpoczęcie: październik 2013 Zakończenie: marzec 2015 (Amgen)
Trial on the Effect of Adalimumab on Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis (NCT01722214)	Interwencyjne (RCT)	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą oraz zmianami miażdżycowymi w ścianie aorty	106	ADA vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2012 Zakończenie: luty 2015 (Innovaderm Research)
Videocapillaroscopy Assessment During Systemic Agent Therapy in Psoriasis (NCT02162472)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	30	ADA vs metotreksat	Rozpoczęcie: lipiec 2014 Zakończenie: lipiec 2016 (Northwestern University)
Cardiovascular Risk Assessment in Patients With Severe Psoriasis Treated With Biologic Agents (NCT01356758)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z ciężką łuszczycą plackowatą	90	ADA vs ETA vs INF vs UST	Rozpoczęcie: marzec 2011 Zakończenie: sierpień 2015 (University of Aarhus)
Evaluation of Humira Retention Rate in Psoriasis Patients in Daily Practice and Assessment of Work Productivity and Quality of Life (NCT01169987)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	200	ADA	Rozpoczęcie: maj 2010 Zakończenie: styczeń 2015 (Abbvie)
Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab in Psoriasis Patients (NCT02147600)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	75	ADA	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: czerwiec 2014 (University Hospital, Ghent)
Canadian Humira Post Marketing Observational Epidemiological Study: Assessing Effectiveness in Psoriasis (Complete-PS)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	660	ADA	Rozpoczęcie: sierpień 2011 Zakończenie: czerwiec 2017 (Abbvie)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
(NCT01387815)						
Chronic Plaque Psoriasis (Ps) Registry (NCT00799877)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	6000	ADA	Rozpoczęcie: wrzesień 2008 Zakończenie: wrzesień 2022 (Abbvie)
PsoBest - The German Psoriasis Registry (NCT01848028)	Obserwacyjne	W toku	Łuszczycza plackowata lub ŁZS	3500	Biologiczne leki systemowe	Rozpoczęcie: styczeń 2008 Zakończenie: lipiec 2017 (Universitätsklin kum Hamburg-Eppendorf)
BOSTRIP Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis undergoing systemic treatment (EudraCT NR 2011-000815-15)	Obserwacyjne	W toku	Dorośli z łuszczycą plackowatą	60	Leczenie ogólne klasyczne vs biologiczne	Rozpoczęcie: sierpień 2011 Zakończenie: bd (Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen)
Vascular Inflammation in Psoriasis Trial (The VIP Trial) (NCT01553058)	Interwencyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z łuszczycą plackowatą stabilną, postać umiarkowana lub ciężka	96	ADA vs fototerapia vs PLC	Rozpoczęcie: lipiec 2012 Zakończenie: lipiec 2017 (University of Pennsylvania)
Skin Transcriptional Profiles In Psoriatic Patients Under Adalimumab Biotherapy CYTOPSO (NCT01872546)	Interwencyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	bd	ADA	Rozpoczęcie: maj 2013 Zakończenie: styczeń 2014 (Poitiers University Hospital)
Vascular Inflammation in Psoriasis - Extension Study (VIP-E) (NCT01866592)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z łuszczycą plackowatą stabilną, postać umiarkowana lub ciężka	96	ADA	Rozpoczęcie: kwiecień 2013 Zakończenie: lipiec 2018 (University of Pennsylvania)
Adalimumab-psoriasis and Small Bowel Lesions (NCT01556672)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	100	ADA	Rozpoczęcie: kwiecień 2012 Zakończenie: grudzień 2014 (Innovaderm Research)
A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adalimumab in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis and Nail Psoriasis (NCT02016482)	Interwencyjne (RCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z łuszczycą plackowatą i z łuszczycą paznokciową	200	ADA vs PLC	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: sierpień 2016 (Abbvie)
A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis (VOYAGE 1) (NCT02207231)	Interwencyjne (RCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	750	ADA vs guselkumab vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2014 Zakończenie: październik 2015 (Janssen Research & Development)
A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-	Interwencyjne (RCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	1000	ADA vs guselkumab vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2014 Zakończenie: maj 2016

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment (VOYAGE 2) (NCT02207244)						(Janssen Research & Development)
Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira (ADACCESS) (NCT02016105)	Interwencyjne (RCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	448	ADA vs GP2017 adalimumab	Rozpoczęcie: grudzień 2013 Zakończenie: grudzień 2015 (Sandoz)
Documentation of Humira in Psoriasis Patients in Routine Clinical Practice (LOTOS) (NCT01077232)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	3000	ADA	Rozpoczęcie: styczeń 2008 Zakończenie: listopad 2018 (AbbVie)
Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation (NCT02330380)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	40	Leczenie systemowe klasyczne vs biologiczne	Rozpoczęcie: kwiecień 2013 Zakończenie: grudzień 2016 (University Hospital Case Medical Center)
Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis (Biobadaderm) (NCT02075697)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci leczeni terapią biologiczną lub klasyczną terapią systemową w łuszczycy	1887	Leczenie systemowe klasyczne vs biologiczne	Rozpoczęcie: październik 2008 Zakończenie: październik 2020 (Fundación Academia Española de Dermatología)
Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients (NCT01903317)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z łuszczycą plackowatą	75	terapia miejscowa vs fototerapia + terapia systemowa vs leki biologiczne	Rozpoczęcie: czerwiec 2013 Zakończenie: lipiec 2015 (University of California, Irvine)
Effectiveness of Adalimumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Patients With Distinct Co-morbidities (EPIC) (NCT01401452)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą i minimum 1 chorobą współistniejącą	266	ADA	Rozpoczęcie: sierpień 2011 Zakończenie: wrzesień 2015 (AbbVie)
Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) (NCT01706692)	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja pacjentów)	Łuszczycza plackowata lub ŁZS	500	Leczenie ogólne klasyczne vs biologiczne	Rozpoczęcie: lipiec 2011 Zakończenie: czerwiec 2021 (Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies)
A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) (NCT01483599)	Interwencyjne (RCT)	Zakończone (brak opublikowanych wyników)	Dorośli z łuszczycą plackowatą z/bez ŁZS	293	ADA vs CNTO 1959 vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2011 Zakończenie: sierpień 2013 (Janssen)
Study of Two Dosing Schedules of Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic	Interwencyjne (RCT)	Zakończone (brak opublikowanych)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	148	ADA vs PLC	Rozpoczęcie: czerwiec 2003 Zakończenie: marzec 2005

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Plaque Psoriasis (NCT00645905)		wyn ków)				(Abbott)
Extension Study of Two Dosing Schedules of Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (NCT00645892)	Interwencyjne (RCT)	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	32	ADA vs PLC	Rozpoczęcie: listopad 2003 Zakończenie: wrzesień 2004 (Abbott)
Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (NCT00338754)	Interwencyjne (RCT)	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	160	ADA	Rozpoczęcie: listopad 2005 Zakończenie: bd (Abbott)
Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis (NCT01812954)	Obserwacyjne	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Łuszczycy, postać umiarkowana i ciężka	1000	Leczenie systemowe klasyczne vs biologiczne	Rozpoczęcie: marzec 2013 Zakończenie: czerwiec 2014 (Jochen Schmitt)
Study of Adalimumab (HUMIRA) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis in Spain (PROMISE) (NCT01076192)	Obserwacyjne	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	548	ADA	Rozpoczęcie: luty 2010 Zakończenie: wrzesień 2014 (Abbvie)
Prevalence and Incidence of Articular Symptoms and Signs Related to Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Severe or Moderate With Adalimumab Treatment (TOGETHER) (NCT01316224)	Obserwacyjne	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	52	ADA	Rozpoczęcie: kwiecień 2011 Zakończenie: kwiecień 2014 (AbbVie)
Regulatory T-cells in Psoriasis Patients as Targets for Therapy (NCT01233583)	Obserwacyjne	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	38	dovobet vs neotigason vs UVB vs ETA vs INF vs ADA	Rozpoczęcie: czerwiec 2010 Zakończenie: wrzesień 2013 (University of Aberdeen)
Quality of Life and Psychosocial Factors Associated With Severe Psoriasis Following Treatment With Adalimumab (Body Image) (NCT01328366)	Obserwacyjne	Zakończone (brak opublikowanych wyn ków)	Dorośli z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	152	adalimumab	Rozpoczęcie: maj 2011 Zakończenie: maj 2014 (AbbVie)

20.9. Badania pierwotne niezakwalifikowane do dalszej analizy

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Angsten 2007 [241]	Praca niedostępna	nd
2.	Armstrong 2012 [242]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań REVEAL, CHAMPION, M10-114 oraz M10-315
3.	Boggs 2014 [243]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
4.	Casanova 2008a [244]	Język publikacji	Język hiszpański
5.	Casanova 2008b [245]	Język publikacji	Język hiszpański
6.	Casanova 2009 [246]	Język publikacji	Język hiszpański
7.	Cassano 2006 [247]	Interwencja	ETA podawany w dawce 100mg jednorazowo lub kilka razy w tyg
8.	Dauden 2009 [248]	Interwencja	Porównanie terapii ciągłej i przerywanej ETA 50mg
9.	Elewski 2007 [127]	Interwencja	Porównanie dawek ETA 25 mg dwa razy w tygodniu vs 50 mg raz na tydzień
10.	Gordon 2006 [249]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005
11.	Gordon 2007 [250]	Metodyka	Pacjenci przyjmujący ADA od początku badania, później randomizacja wśród chorych z PASI ≥ 50
12.	Gordon 2012 [251]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
13.	Gottlieb 2006 [252]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005
14.	Gottlieb 2012 [253]	Interwencja	Pacjenci leczeni ETA wraz z metotreksatem vs pacjenci leczeni ETA
15.	Griffiths 2010 [254]	Metodyka	Praca poglądowa
16.	Guenther 2011 [255]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
17.	Hu 2011 [256]	Typ publikacji	Modelowanie
18.	Kemeny 2013 [257]	Typ publikacji	Dostępne tylko jako abstrakt
19.	Kimball 2011 [258]	Populacja	Analiza pacjentów z istotnymi chorobami towarzyszącymi
20.	Kirby 2013 [259]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do PRISTINE
21.	Krueger 2006 [124]	Populacja	Analiza subpopulacji z badania Leonardi 2003
22.	Krueger 2007 [260]	Interwencja	UST podawany jednorazowo lub w cotygodniowych dawkach
23.	Leonardi 2011 [261]	Populacja	Analiza pacjentów z PASI <10 i BSA <10 , co sugeruje łagodniejszy przebieg choroby
24.	Lopez 2010 [262]	Język publikacji	Język hiszpański
25.	Lopez 2011 [263]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
26.	Loveman 2009 [264]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
27.	Maari 2014 [265]	Populacja	Analiza pacjentów z istotnymi chorobami towarzyszącymi

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
28.	Menter 2010 [266]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
29.	Micali 2015 [267]	Metodyka	Pacjenci leczeni w I etapie badania cyklosporyną i po uzyskaniu PASi50 randomizowani do ETA lub PLC
30.	Mustafa 2013 [268]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
31.	Nicolazzo 2014 [269]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
32.	Noppakun 2012 [270]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do PRISTINE
33.	Ortonne 2006 [271]	Praca niedostępna	nd
34.	Ortonne 2008 [272]	Interwencja	Porównanie terapii ciągłej i przerywanej ETA 50mg
35.	Ortonne 2011 [273]	Interwencja	Pacjenci leczeni ADA z terapią miejscową vs pacjenci leczeni ADA
36.	Papp 2011 [274]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań CHAMPION, REVEAL, M02-528/529 oraz M02-538/M03-596
37.	Papp 2013a [275]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
38.	Papp 2013b [276]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań PHOENIX-1, PHOENIX-2 oraz ACCEPT
39.	Papp 2015 [277]	Interwencja	Pacjenci leczeni ETA wraz z leczeniem miejscowym (silne kortykosteroidy)
40.	Paul 2012 [278]	Interwencja	Porównanie dwóch systemów podawania ETA 50 mg pacjentom
41.	Poulin 2014 [279]	Populacja	Analiza subpopulacji z badania REVEAL
42.	Puig 2014b [280]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
43.	Puig 2015 [281]	Populacja	Analiza pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów
44.	Reich 2010 [116]	Oceniane punkty końcowe	Oceniano wyłącznie czas do wystąpienia AEs
45.	Reich 2011 [282]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań PHOENIX-1, PHOENIX-2 oraz ACCEPT
46.	Reich 2011 [283]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
47.	Reich 2012 [284]	Metodyka	Kumulacja wyników z badań PHOENIX-1, PHOENIX-2 oraz ACCEPT
48.	Reich 2013 [285]	Komparator	Brak wymaganego komparatora (INF vs metotreksat)
49.	Revicki 2008a [110]	Populacja	Analiza subpopulacji z badania REVEAL
50.	Revicki 2008b [286]	Metodyka	Kumulacja wyników Menter 2008 i Saurat 2008
51.	Shikar 2006 [287]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Gordon 2006
52.	Sterry 2010 [288]	Populacja	Analiza pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów – pacjenci leczeni w ramach odrębnego PL
53.	Thaci 2010 [289]	Interwencja	Pacjenci leczeni ADA wraz z leczeniem miejscowym
54.	Thaci 2014 [290]	Oceniane punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
55.	Vries 2013 [291]	Typ publikacji	Dostępne tylko jako abstrakt

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
56.	Young 2011 [292]	Metodyka	Praca pogładowa
57.	Zhu 2014 [293]	Język publikacji	Język chiński

20.10. Przeglądy systematyczne wykluczone z analizy

Lp.	Badanie [Ref]	Przyczyna wykluczenia
1.	Bogaczewicz 2012 [294]	Brak ocenianych punktów końcowych (wpływ terapii biologicznej na rozwój depresji)
2.	Boudreau 2007 [295]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
3.	Brimhall 2006 [296]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
4.	Brown 2009 [297]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
5.	Cawson 2014 [298]	Niezgodna populacja (łuszczycowe zapalenie stawów)
6.	Dao 2012 [299]	Brak osobnej analizy dla pacjentów z łuszczycą.
7.	Gospodarevskaya 2009 [300]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
8.	Hsu 2014 [301]	Brak ocenianych punktów końcowych (Wpływ terapii biologicznej na wytworzenie przeciwciał anty-lek)
9.	Katugampola 2006 [302]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
10.	Kumar 2013 [303]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
11.	Kyriakou 2013 [304]	Niezgodna populacja (Łuszczycza paznokciowa)
12.	Leon 2007 [305]	Przegląd niesystematyczny.
13.	Liu 2014 [306]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
14.	Loveman 2007 [307]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
15.	Meng 2014 [308]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
16.	Mosca 2015 [309]	Brak ocenianych punktów końcowych (epidemiologia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów łuszczycowych oraz wpływ terapii ADA i UST na ryzyko wystąpienia CVD)
17.	Reich 2008 [310]	Przegląd niesystematyczny.
18.	Robinson 2012 [311]	Brak ocenianych punktów końcowych (korelacja między skalą PASI i PGA)
19.	Schafer 2010 [312]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
20.	Strohal 2013a [313]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
21.	Tan 2011 [314]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
22.	Tausend 2014 [315]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
23.	Thomson 2007 [316]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
24.	Turner 2007 [317]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
25.	Tzellos 2013 [318]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
26.	Ungprasert 2014 [319]	Brak ocenianej interwencji (ADA)
27.	Woolacott 2006 [320]	Brak ocenianej interwencji (ADA)

Lp.	Badanie [Ref]	Przyczyna wykluczenia
28.	Wu 2012 [321]	Brak ocenianej interwencji (ADA)

20.11. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 179.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		p-value ^a
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 180.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		p-value ^a
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

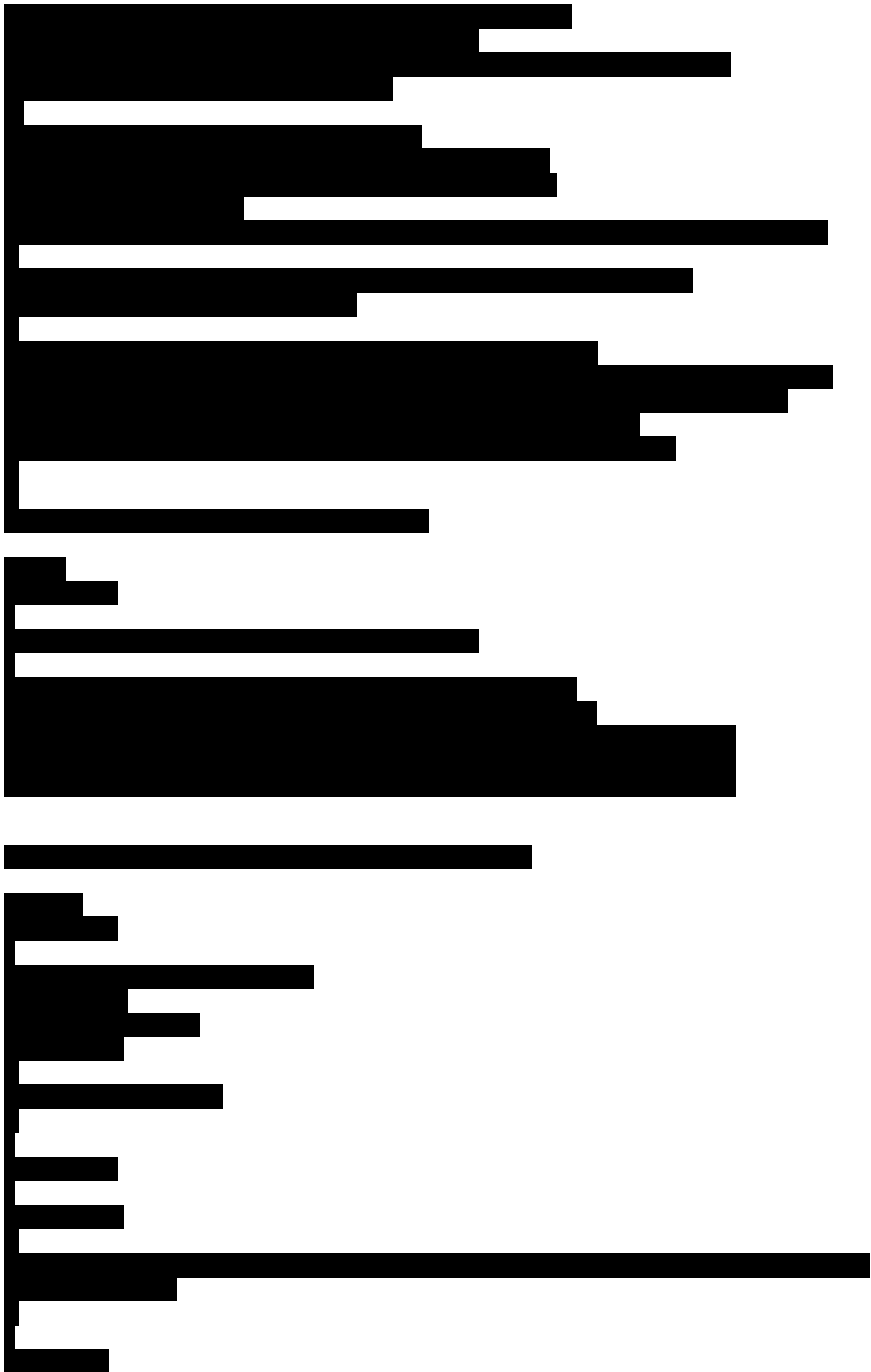
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







|



