



ANALIZA KLINICZNA

ADALIMUMAB

W PORÓWNANIU Z INNYMI LEKAMI BIOLOGICZNYMI W LECZENIU CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ

Wersja 1.0



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[REDACTED]

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:

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B,
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy	18
2. Problem zdrowotny	20
2.1. Populacja docelowa	20
2.2. Definicja	20
2.3. Epidemiologia.....	20
2.4. Etiopatogeneza	21
2.5. Postacie łuszczycy	22
2.6. Rokowanie	23
2.7. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia.....	24
2.8. Leczenie.....	25
3. Wytyczne praktyki klinicznej.....	27
3.1. Pierwszoliniowe leczenie łuszczycy.....	27
3.2. Drugoliniowe leczenie łuszczycy.....	28
3.3. Trzecioliniowe leczenie łuszczycy.....	28
4. Rekomendacje finansowe	30
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	31
6. Interwencje.....	32
6.1. Adalimumab	32
6.2. Etanercept.....	33
6.3. Infliksimab	34
6.4. Ustekinumab	35
7. Metodyka	36
7.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	36
7.2. Kryteria włączenia / wykluczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie	36
7.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	38
7.3.1. Wyszukiwanie badań klinicznych	39
7.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	40
7.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	40

7.4.	Ocena wiarygodności badań.....	41
7.5.	Ekstrakcja danych	42
7.6.	Analiza statystyczna	42
7.6.1.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	43
7.7.	Porównanie pośrednie	43
8.	Charakterystyka badań klinicznych	45
8.1.	Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	45
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
8.8.1.	Metodyka.....	55
8.8.2.	Populacja	56
8.8.3.	Komparatory.....	57
8.8.4.	Punkty końcowe	62
8.8.5.	Ryzyko wyjściowe	62
8.8.6.	Podsumowanie.....	64
9.	Wyniki analizy klinicznej.....	66
[REDACTED]		
9.1.1.	Zgony	66
9.1.2.	Odpowiedź PASI75	66
9.1.3.	Odpowiedź PASI50	69
9.1.4.	Odpowiedź PASI90	70
9.1.5.	Odpowiedź PASI100	72
9.1.6.	Zmiana wyniku PASI	74
9.1.7.	Względna zmiana wyniku PASI.....	74
9.1.8.	Zmiana wyniku DLQI.....	76
9.1.9.	Zmiana wyniku SF-36 PCS	78
9.1.10.	Zmiana wyniku SF-36 MCS.....	79
9.1.11.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	81
9.1.12.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	83
[REDACTED]		

9.2.1.	Działania niepożądane ogółem	84
9.2.2.	Poważne działania niepożądane.....	86
9.2.3.	Poważne infekcje	87
9.2.4.	Wycofanie z badania ogółem	88
9.2.5.	Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.....	90







9.3.1.	Zgony	92
9.3.2.	Odpowiedź PASI75	92
9.3.3.	Odpowiedź PASI50	95
9.3.4.	Odpowiedź PASI90	98
9.3.5.	Odpowiedź PASI100	101
9.3.6.	Względna zmiana wyniku PASI.....	103
9.3.7.	Względna zmiana wyniku DLQI	105
9.3.8.	Zmiana wyniku SF-36 PCS	108
9.3.9.	Zmiana wyniku SF-36 MCS.....	108
9.3.10.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	109

9.4.1.	Działania niepożądane ogółem	113
9.4.2.	Poważne działania niepożądane.....	115
9.4.3.	Infekcje.....	117
9.4.4.	Poważne infekcje	119
9.4.5.	Wycofanie z badania ogółem	119
9.4.6.	Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.....	122

9.5.1.	Zgony	126
9.5.2.	Odpowiedź PASI75	127
9.5.3.	Odpowiedź PASI50	128
9.5.4.	Odpowiedź PASI90	130
9.5.5.	Odpowiedź PASI100	131
9.5.6.	Względna zmiana wyniku PASI.....	132
9.5.7.	Zmiana wyniku DLQI.....	133
9.5.8.	Zmiana wyniku SF-36 PCS	135
9.5.9.	Zmiana wyniku SF-36 MCS.....	136

9.5.10.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	138
[REDACTED]		
[REDACTED]		
9.6.1.	Działania niepożądane ogółem	140
9.6.2.	Poważne działania niepożądane	141
9.6.3.	Infekcje	143
9.6.4.	Poważne infekcje	144
9.6.5.	Wycofanie z badania ogółem	145
9.6.6.	Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	146
[REDACTED]		
[REDACTED]		
9.7.1.	Zgony	148
9.7.2.	Odpowiedź PASI75	149
9.7.3.	Odpowiedź PASI50	151
9.7.4.	Odpowiedź PASI90	154
9.7.5.	Odpowiedź PASI100	157
9.7.6.	Zmiana wyniku DLQI	160
9.7.7.	Względna zmiana wyniku PASI	163
9.7.8.	Zmiana wyniku SF-PCS	165
9.7.9.	Zmiana wyniku SF-MCS	166
9.7.10.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	166
9.7.11.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	169
[REDACTED]		
[REDACTED]		
9.8.1.	Działania niepożądane ogółem	174
9.8.2.	Poważne działania niepożądane	176
9.8.3.	Infekcje	179
9.8.4.	Poważne infekcje	181
9.8.5.	Wycofanie z badania ogółem	184
9.8.6.	Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	186
[REDACTED]		
9.9.	Analiza zależności pomiędzy nasileniem choroby a odpowiedzią na terapię biologiczną	191
[REDACTED]		
10.1.1.	PASI75	195
10.1.2.	PASI50	196
10.1.3.	PASI90	197

10.1.4.	Jakość życia w skali DLQI.....	198
10.2.	Analiza bezpieczeństwa leków biologicznych.....	199
10.2.1.	Działania niepożądane ogółem	199
10.2.2.	Wycofanie z badania ogółem	200
10.2.3.	Przerwanie leczenia z powodu AE.....	201
10.3.	Podsumowanie.....	202
11.	Analiza bezpieczeństwa na podstawie innych doniesień naukowych	204
11.1.	Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników badań RCT w dłuższym okresie obserwacji.....	204
11.2.	Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne	207
11.2.1.	Adalimumab	207
11.2.2.	Etanercept.....	208
11.2.3.	Infliksimab	209
11.2.4.	Ustekinumab	210
12.	Analiza skuteczności długookresowej.....	212
13.	Wnioski końcowe	215
14.	Dyskusja.....	217
15.	Ograniczenia analizy.....	222
16.	Piśmiennictwo	223
16.1.	Piśmiennictwo dotyczące części opisowej i metodyki	223
16.2.	Badania pierwotne włączone do analizy	227
16.3.	Badania wtórne włączone do analizy (przeglądy systematyczne).....	229
16.4.	Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa	231
16.5.	Badania wykluczone z analizy	233
17.	Spis tabel.....	243
18.	Spis rysunków	251
19.	Aneksy	254
19.1.	Strategia wyszukiwania oraz wyniki przeszukania systematycznego	254
19.2.1.	Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych dla dychotomicznych punktów końcowych	259
19.2.2.	Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla dychotomicznych punktów końcowych	260
19.2.3.	Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych dla ciągłych punktów końcowych.....	262
19.2.4.	Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla ciągłych punktów końcowych.....	263

19.3.	Charakterystyka i ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy	264
		
		
		
19.6.	Wyniki badań klinicznych dotyczących porównań pomiędzy komparatami.....	294
		
		
		
19.7.	Opracowania wtórne	310
19.7.1.	Wytyczne postępowania w leczeniu łuszczycy.....	310
19.7.2.	Przeglądy Prescrire.....	316
19.7.3.	Charakterystyka przeglądów systematycznych.....	317
19.7.4.	Wnioski z opracowań wtórnych	328
19.8.	Przyczyny wykluczenia badań z analizy klinicznej	329
19.9.	Badania kliniczne w toku.....	333
19.10.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	337
19.11.	Formularze dla ekstrahowanych danych	338
19.12.	Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych.....	340

INDEKS SKRÓTÓW

- AAD** Amerykańska Akademia Dermatologiczna
(*American Academy of Dermatology*)
- ADA** Adalimumab
(*Adalimumab*)
- AE** Działanie niepożądane
(*Adverse Event*)
- Anty-TNF** Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF)
(*anti-Tumour Necrosis Factor*)
- AOTM** Agencja Oceny Technologii Medycznych
(*Agency of Health Technology Assessment in Poland*)
- ARR** Bezwzględna redukcja ryzyka; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie kontrolnej a ryzykiem w grupie badanej; im większa wartość ARR, tym większy wpływ interwencji
(*Absolute Risk Reduction*)
- BAD** Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów
(*The British Association of Dermatologists*)
- bd** Brak danych
- BIW** Podanie leku dwa razy w tygodniu
(*Biweekly*)
- BSA** Powierzchnia ciała
(*Body Surface Area*)
- CI** Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia)
(*Confidence Interval*)
- CADTH** Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych
(*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
- ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego
(*Summary of Product Characteristics*)
- DLQI** Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
(*Dermatology Life Quality Index*)
- DNA** Kwas dezoksyrybonukleinowy
(*Deoxyribonucleic Acid*)
- EADV** Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
(*European Academy of Dermatology and Venereology*)
- EMA** Europejska Agencja Leków
(*European Medicines Agency*)
- EMA** Europejska Agencja Oceny Produktów Medycznych
(*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*)
- EOW** Podanie leku co dwa tygodnie
(*Every Other Week*)

ETA	Etanercept (<i>Etanercept</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (<i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)
GSD	Niemieckie Stowarzyszenie Dermatologów (<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</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 (<i>Infliximab</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
i.v.	Dożylnie podanie leku (<i>Intravenous</i>)
mc	Masa ciała
M	Średnia (<i>Mean</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja regulująca produkty lecznicze i leki (<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 (zdarzenie)
N	Liczebność grupy
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHS Scotland	Płatnik za usługi zdrowotne w Szkocji (<i>National Health Service for Scotland</i>)
NHSC	<i>National Horizon Scanning Centre</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; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI)
(*Number Needed to Harm*)
- 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 (1/ARR)
(*Number Needed to Treat*)
- NS** Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
(*Statistically Not Significant*)
- OW** Podanie leku raz na tydzień
(*Once a Week*)
- p** Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
(*P-value*)
- PASI (np. PASI75)** Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy; np. PASI75 oznacza 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych w łuszczycy
(*Psoriasis Area and Severity Index*)
- PBAC** Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- PGA** Ogólna Ocena Stanu Pacjenta
(*Physician's Global Assessment*)
- PLC** Placebo
(*Placebo*)
- PP** Analiza zgodna z protokołem
(*Per Protocol Analysis*)
- PS** Przegląd systematyczny
(*Systematic Review*)
- PTD** Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
- PUVA** Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psoralenu
(*Psoralen and Ultraviolet Therapy*)
- RB** Korzyść względna; stosunek prawdopodobieństwa w grupie badanej do prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RB oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami
(*Relative Benefit*)
- RCT** Badanie randomizowane
(*Randomised Controlled Trial*)
- RD** Różnica ryzyk; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej; wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej
(*Risk Difference*)
- RR** Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami
(*Relative Risk*)
- SAE** Poważne działanie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)

- s.c.** Podskórne podanie leku
(*Subcutaneous*)
- SF-36** Standardowy kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
(*Medical Outcome Study Short Form 36, MOS – SF-36*)
- SF-36 MCS** Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem / Komponent zdrowia psychicznego
(*Short-Form 36 Health Survey Mental Component Summary*)
- SF-36 PCS** Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem / Komponent zdrowia fizycznego
(*Short-Form 36 Health Survey Physical Component Summary*)
- SIGN** *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- SUP** Badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi
(*Superiority*)
- TNF** Czynn timer martwicy nowotworów
(*Tumour Necrosis Factor*)
- ULN** Górna granica normy
(*Upper Limit of Normal*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- UST** Ustekinumab
(*Ustekinumab*)
- WMD** Średnia ważona różnica
(*Weighted Mean Difference*)
- WZW** Wirusowe zapalenie wątroby

STRESZCZENIE

Cele [Redacted text block]

Metodyka [Redacted text block]

Charakterystyka badań klinicznych [Redacted text block]

Wyniki analizy skuteczności [Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wyniki analizy
bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

**Wnioski
końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem placebo oraz aktywnych komparatorów (etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy popolitej [REDACTED] którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nietolerują innych metod leczenia, a także w przypadku nie uzyskania poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej , w tym cyklosporyny, metotreksatu lub metody PUVA.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych) [72] i Cochrane Collaboration [74]. W opracowaniu przedstawione zostały dodatkowo wyniki z dostępnych publikacji wtórnych.

Pytanie badawcze zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja:

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

Interwencja: adalimumab

Komparator:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Punkty końcowe:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ciężką postacią łuszczycy po niepowodzeniu tradycyjnego leczenia systemowego wynosi około [redacted] odpowiada rozpowszechnieniu na poziomie [redacted] mieszkańców Polski. [4]

2.4. Etiopatogeneza

Łuszczycyca jest rodzajem genopatii. Sposób jej dziedziczenia nie został jeszcze w pełni poznany; jest on niejednakowy dla różnych odmian łuszczycy. Wydaje się, iż jest chorobą wielogenową. [2, 9] Do rozwoju łuszczycy u osoby obciążonej genetycznie dochodzi najczęściej w wyniku zadziałania czynnika spustowego (infekcje, leki, zaburzenia psychogenne, endokrynopatie). W oparciu o badania genetyczne, wiek zachorowania, obecność określonych antygenów zgodności tkankowej (HLA - human leukocyte antigen) oraz przebieg choroby wyróżnia się dwa typy łuszczycy:

typ I – najczęstszy, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją genu, występujący w młodym wieku (z początkiem przed 40 r.ż.), o ciężkim, nieregularnym przebiegu, sprzężony z obecnością określonych HLA; postać ta stanowi 75% przypadków łuszczycy zwykłej,

typ II – 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 25% łuszczycy zwykłej. [1, 2, 3]

Powstawanie zmian łuszczycowych uwarunkowane jest mechanizmami immunologicznymi uzależnionym 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. 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. [2, 6]

Główne mechanizmy patofizjologiczne choroby to hiperprolifерacja naskórka, rozrost naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzenie się komórek zapalnych. 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. W górnej części skóry właściwej dochodzi do rozszerzenia światła naczyń krwionośnych oraz ich proliferacji, czego przejawem jest czerwone zabarwienie blaszek łuszczycowych. W skórze właściwej i naskórku gromadzą się komórki zapalne, zwłaszcza neutrofile i limfocyty T. [10]

2.5. Postacie łuszczycy

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy: zwykłą, krostkową, stawową oraz erytrodemię łuszczycową.

Łuszczycę dzieli się również w zależności od ciężkości choroby na postać łagodną, średnią i ciężką. Kryterium podziału stanowi powierzchnia skóry objętej zmianami, aczkolwiek nie ma precyzyjnych zasad podziału na poszczególne stadia zaawansowania. Najczęściej postać średniociężką rozpoznaje się, gdy zmiany zajmują ponad 10% powierzchni skóry, lub gdy wskaźnik PASI wynosi od 10 do 20 punktów, a postać ciężką, gdy zmiany skórne zajmują powyżej 20% powierzchni, lub gdy wskaźnik PASI jest wyższy niż 20 punktów. [17]

Łuszczycyca zwykła (psoriasis vulgaris)

Pierwotnym wykwitem łuszczycowym jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczonej 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 (tzw. objaw Auspitz). Zmiany chorobowe najczęściej zlokalizowane są na owłosionej skórze głowy, wyprostnych powierzchniach kończyn, łokci, kolan oraz okolicy łędźwiowo-krzyżowej, aczkolwiek może lokalizować się w dowolnym miejscu. Zmianom skórnym mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci. [1, 2]

Łuszczycyca plackowata (Plaque psoriasis)

Łuszczycyca plackowata, przez niektórych autorów utożsamiana z łuszczycą zwyczajną, cechuje się obecnością ognisk w kształcie monet (pieniążkowate) o różnej wielkości. Czasami ogniska mogą się łączyć, tak że zajęte obszary razem przypominają wyglądem mapę. Łuszczycyca plackowata najczęściej umiejscawia się na łędźwiach, kolanach, łokciach, owłosionej skórze głowy (łuszczycyca owłosionej skóry głowy) oraz na powierzchniach dłoni i podeszew stóp. Przy większych wykwitach łuszczycy tułów, ramiona i nogi mogą również być pokryte ogniskami łuszczycy. Często zaatakowane są też paznokcie (łuszczycyca paznokci). Zmiany w obrębie płytek paznokciowych to punkcikowate zagłębienia nadające powierzchni paznokcia wygląd naparstka, prążkowanie podłużne, poprzeczne lub zgrubienie paznokcia.

Łuszczycyca krostkowa (psoriasis pustulosa)

W łuszczycy krostkowej występują zmiany, w których na złuszczonej się podłożu pojawiają się jałowe brązowawe krostki będące wynikiem gromadzenia się i rozpadu granulocytów wielojądrowych. Zmiany mogą obejmować różne części ciała, jednak najczęściej występują na dłoniach i stopach. Łuszczycyca krostkowa występuje w postaci miejscowej (np. na powierzchni dłoni i stóp) lub

uogólnionej. [2, 3] Może towarzyszyć zmianom typowym dla łuszczycy zwykłej, może rozwinąć się na jej podłożu lub też wystąpić niezależnie.

Często towarzyszy cukrzycy i chorobom tarczycy, częściej występuje u kobiet, obserwuje się również silną korelację z paleniem tytoniu oraz występowaniem antygenu HLA. [2, 12]

Łuszczycza stawowa (psoriasis arthropatica)

U około 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. Łuszczycza stawowa posiada pięć wariantów, które mogą współwystępować:

1. łuszczycza dystalnych stawów międzypaliczkowych,
2. symetryczne zapalenie wielostawowe, trudne do odróżnienia od reumatoidalnego zapalenia stawów,
3. asymetryczne zapalenie skąpostawowe,
4. łuszczycowe zwyrodnienie stawów międzykręgowych,
5. łuszczycza zniekształcająca – rzadka forma obejmująca zwykle stopy i dłonie. [11]

Erythrodermia łuszczycowa (erythrodermia psoriatica)

Objawia się rumieniem i złuszczeniem się całej powierzchni skóry. Występuje dość rzadko. Towarzyszy jej gorączka, a u osób starszych często niewydolność serca i nerek. [3]

2.6. Rokowanie

Łuszczycza jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg jest zmienny, nawet u chorych nieleczonych. [18]

Łuszczycza rzadko stanowi zagrożenie dla życia, jednakże często powoduje niezdolność do pracy zawodowej, jak również może doprowadzić do inwalidztwa fizycznego. [1] Łuszczycza w sposób bezpośredni prawdopodobnie nie zwiększa śmiertelności, aczkolwiek nie jest wykluczony wpływ pośredni, gdyż w tej grupie chorych obserwuje się znacznie wyższe niż w populacji ogólnej zużycie alkoholu i częstsze palenie papierosów. [27] Wiadomo natomiast, że zmiany łuszczycowe mają niekorzystny wpływ na jakość życia. W badaniu przeprowadzonym w populacji norweskiej stwierdzono, że pacjenci z łuszczycą mają niższe wskaźniki jakości życia (wg SF-36) niż osoby z populacji ogólnej. [28]

Łuszczycza typu I charakteryzuje się cięższym przebiegiem w porównaniu do typu II, gorszym rokowaniem (co do uzyskania dłuższych remisji) i skłonnością do zmian erythrodermicznych. W przypadku łuszczycy stawowej o ciężkim przebiegu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W

łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów. Właściwe postępowanie może jednak w znacznej części przypadków zahamować postęp choroby [18].

2.7. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia

Do oceny zmian łuszczycowych najczęściej stosuje się kryteria **PASI** (The Psoriasis Area and Severity Index). Wskaźnik PASI obliczany jest na podstawie oceny stopnia zaawansowania rumienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych oraz obszaru dotkniętego łuszczycą. Przyjmuje on wartość w granicach 0-72 (im wyższy wynik tym większe zaawansowanie choroby). Choć teoretycznie PASI może osiągać wartość do 72, wynik powyżej 36 jest bardzo rzadki nawet u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Ocena skuteczności leczenia przedstawiana jest w formie odsetka redukcji wyjściowego wyniku PASI (50%, 75% lub 90% redukcja wartości) i oznaczana jest jako PASI50, PASI75 lub PASI90 odpowiednio. PASI75 oznacza 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych w łuszczycy; uzyskanie PASI75 jest uważane za podstawowe kryterium sukcesu leczenia łuszczycy. [69]

Lekarz może także ocenić stopień odpowiedzi na leczenie przeprowadzając Ogólną Ocenę Stanu Pacjenta (PGA – Physician's Global Assessment). Korzysta wtedy z 7-punktowej skali oceny, w której: 1 oznacza ocenę „czysta” (brak objawów łuszczycy, może być obecna nadmierna pigmentacja poinfekcyjna), 2 oznacza „prawie czysta” (objawy łuszczycy można zaklasyfikować pomiędzy umiarkowanymi i brakiem objawów), 3 – „łagodna” (niewielki wzrost płytki, łuszczenie się i/lub rumień), 4 – „łagodna do umiarkowanej” (objawy łuszczycy można zaklasyfikować pomiędzy łagodnymi i umiarkowanymi), 5 – „umiarkowana” (umiarkowany rozrost płytki, łuszczenie się i/lub rumień), 6 – „umiarkowana do ciężkiej” (wyraźny wzrost płytki, łuszczenie się i/lub rumień, 7 – „ciężka” (bardzo wyraźny wzrost płytki, łuszczenie się i/lub rumień).

Wpływ zmian skórnych i ich leczenia na jakość życia pacjenta bada się za pomocą skali **DLQI** (Dermatology Life Quality Index). Jest to 10-punktowy kwestionariusz, na podstawie którego oceniane są takie obszary życia pacjenta jak: objawy i odczucia (symptoms and feelings), aktywność codzienna (daily activities), wypoczynek (leisure), praca i szkoła (work and school), relacje osobiste (personal relationship) oraz leczenie (treatment). Wynik oceny w zakresie 0 do 30 wskazuje wpływ choroby na poziom aktywności pacjenta. Im wyższy wynik DLQI tym większy wpływ choroby na codzienną aktywność. Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 5 punktów. [68]

Kolejną metodą oceny wydolności czynnościowej stosowaną w ocenie skuteczności leczenia łuszczycy jest standardowy kwestionariusz **SF-36** (Medical Outcome Study Short Form 36, MOS – SF-36). Kwestionariusz SF-36 pozwala na ogólną ocenę stanu zdrowia i uwzględnia 8 zasadniczych elementów stanowiących o jakości życia: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, żywotność, funkcjonowanie w rolach

społecznych, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym, zdrowie psychiczne oraz dodatkowo uwzględnia stan zdrowia przed rokiem. Aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego mogą być oceniane łącznie lub oddzielnie i wówczas uzyskane wyniki określane są jako **PCS** (Physical Component Summary) lub **MCS** (Mental Component Summary). Niezależnie od wybranej formy prezentacji, wyniki są przedstawiane punktowo w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy a 100 najlepszy stan zdrowia. [75]

2.8. 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).

Leczenie miejscowe

U około 70-80% pacjentów z łuszczycą zwyczajną o niewielkim bądź średnim stopniu nasilenia, wystarczające jest leczenie miejscowe. [14] 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. [14] Podstawą leczenia miejscowego jest usunięcie łusek, a następnie zahamowanie nadmiernej proliferacji naskórka. W celu usunięcia łusek stosuje się maści zawierające kwas salicylowy. Następnie stosuje się dziegcie, antralinę, kortykosteroidy, pochodne witaminy D3. [70]

Fototerapia i fotochemioterapia

Fototerapia obejmuje naświetlanie skóry promieniowaniem UVB o długości fali od 280 do 315 nm, fale te działają powierzchownie i absorbowane są głównie przez naskórek. Dla większego efektu terapeutycznego często fototerapia kojarzona jest z dziegciem i cygnoliną, a także z analogami witaminy D3. [2]

Fotochemioterapia polega na podawaniu psolarenów i naświetlaniu skóry promieniami UVA o długości fali od 320 do 400 nm (PUVA). Korzystne efekty można uzyskać również przy połączeniu fotochemioterapii z retinoidami (REPUVA). Promieniowanie UVA dociera głębiej, dzięki czemu działa nie tylko na komórki naskórka, ale również na zmiany w skórze właściwej. PUVA może jednak powodować szereg działań niepożądanych, jak powikłania oczne, przebarwienia i świąd skóry oraz powstawanie raków kolczystokomórkowych skóry przy bardzo intensywnych naświetlaniach i częstej ekspozycji na światło słoneczne. [2, 15, 70, 71]

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), jak też w przypadku ograniczenia sprawności fizycznej (łuszczycza stawowa, łuszczycza stóp i dłoni). W leczeniu systemowym wykorzystuje się retinoidy (syntetyczne analogi witaminy A) oraz preparaty o działaniu immunosupresyjnym (m.in. cyklosporynę, fumarany, metotreksat, hydroksymocznik). [8, 14, 70]

Mimo, że większość metod leczenia jest względnie efektywna w krótkoterminowej terapii systemowej, wydłużona kontrola rozwoju choroby jest ciężka do osiągnięcia z uwagi na działania niepożądane występujące podczas długoterminowego 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. [13, 16]

Biologiczne leki immunomodulujące

Biologiczne leki immunomodulujące to białka będące wynikiem rekombinacji DNA. Podawane są za pomocą iniekcji podskórnych lub wlewów dożylnych.

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

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

Istnieją trzy główne strategie działania przeciwłuszczycowych leków immunomodulujących:

- eliminacja nieprawidłowych limfocytów T (alefacept),
- blokowanie przechodzenia limfocytów do skóry będącej w stanie zapalnym np. przez inhibicję kluczowych cząsteczek adhezyjnych takich jak selektyny czy pewne integryny,
- blokowanie cytokin efektorowych, a zwłaszcza ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNF) będącego celem wielu leków immunomodulujących jak np. przeciwciał monoklonalnych (adalimumab, infliksimab) czy białek fuzyjnych (etanercept, onercept). [5, 6, 14]

Ponieważ leki immunomodulujące osłabiają odpowiedź immunologiczną nie należy ich stosować w przebiegu poważnych infekcji np. gruźlicy czy sepsy oraz jednocześnie z żywymi szczepionkami. [19-24]

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie literatury w celu odnalezienia opracowań zawierających wytyczne postępowania w leczeniu łuszczycy.

Zidentyfikowano łącznie 14 opracowań zawierających wytyczne co do leczenia łuszczycy, opublikowane przez 7 instytucji:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2010 oraz 2012 roku, [32, 33]
- wytyczne europejskie:
 - Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (EADV) z 2009 roku, [34]
 - Niemieckiego Stowarzyszenia Dermatologów (GSD) z 2012 roku, [38]
 - Szkockiej Agencji HTA (SIGN) z 2010 roku, [39]
 - Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów (BAD) z 2009 roku, [40]
 - Brytyjskiej Agencji HTA (NICE) z lat 2006 do 2009, [41, 42, 43, 44]
- wytyczne amerykańskie:
 - Amerykańskiej Akademii Dermatologicznej (AAD) z lat 2008 do 2010. [45, 46, 47, 48]

3.1. Pierwszoliniowe leczenie łuszczycy

Cztery spośród odnalezionych wytycznych opisują rekomendacje dotyczące leczenia łagodnej formy łuszczycy i zgodnie zalecają one stosowanie miejscowej terapii zewnętrznej. [33,38,39,46] Do najczęściej używanych leków należą: kortykosteroidy, pochodne witaminy D, tazaroten, ditranol, smoła węglowa oraz inhibitory kalcyneuryny. Stosowane są one w postaci maści, płynów i okładów. [33,38,39,46]

Kortykosteroidy mimo szybkości działania i skuteczności mogą wiązać się z działaniami niepożądanymi, dlatego zalecane jest stosowanie ich w krótkich okresach czasowych. Wytyczne GSD zalecają steroidy z grupy 3 lub 4¹, natomiast wytyczne SIGN, PTD oraz AAD rekomendują także kortykosteroidy z grupy I i II. [33,38,39,46]

Pochodne witaminy D zalecane są przez wszystkie wytyczne, gdyż są skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Aby wzmocnić ich działanie można łączyć je z podawaniem steroidów. [33,38,39,46]

Tazaroten, Ditranol, smoła węglowa zalecane są do stosowania w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów oraz pochodnych witaminy D, które mają większą efektywność. [33,39,46]

¹ Z siedmiu dostępnych grup, gdzie 1. jest najmocniejsza, a 7. - najsłabsza.

3.2. Drugoliniowe leczenie łuszczycy

W sytuacji, gdy leczenie pierwszoliniowe nie ogranicza wystarczająco objawów choroby, większość odnalezionych wytycznych zgodnie zaleca terapię systemową z zastosowaniem metotreksatu, cyklosporyny, fumaranów, retinoidów lub fototerapię (UVB i PUVA). [33, 34, 38, 39, 47, 48]

Fototerapia UVB oraz PUVA wskazana jest u pacjentów z umiarkowaną do zaawansowanej łuszczycy, szczególnie w sytuacji zajęcia dużej powierzchni ciała. Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z naświetlaniem (zwiększone ryzyko nowotworów, wcześniejsze starzenie się skóry) nie zaleca się długotrwałego leczenia fototerapią. Dodatkowo, ze względu na profil bezpieczeństwa jako pierwsza zalecana jest terapia wąskozakresowym UVB, a w razie jej niepowodzenia zastosowanie PUVA. [33, 34, 38, 39, 47, 48] Fototerapia szerokozakresowym UVB zalecana jest przez wytyczne AAD, ale ze względu na mniejszą skuteczność i większą szkodliwość od leczenia wąskozakresowego, nie jest ona zalecana przez wytyczne SIGN. [39, 48] W celu wzmocnienia fototerapii można podawać po zabiegu dodatkowo leki działające miejscowo. [33, 34, 38, 39, 47, 48]

Metotreksat, cyklosporyna oraz fumarany zalecane są w leczeniu umiarkowanej i poważnej łuszczycy. [34, 39], przy czym metotreksat może być podawany przez dłuższy okres czasu oraz u pacjentów, u których wykluczono występowanie łuszczycowego zapalenia stawów, natomiast cyklosporyna rekomendowana jest do stosowania jako leczenie krótkoterminowe. Dodatkowo podanie fumaranów można rozważyć jako alternatywną terapię podtrzymującą efekt leczenia u pacjentów, u których nie zaleca się podawania innych leków systemowych lub w przypadku niepowodzenia ich zastosowania. [39] Retinoidy są zalecane jako możliwą opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanej łuszczycy. [33, 34, 38, 39, 47]

3.3. Trzecioliniowe leczenie łuszczycy

Terapia biologiczna z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych zalecana jest przez większość wytycznych w III linii leczenia łuszczycy w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem różnych metod klasycznej terapii systemowej [32, 33, 34, 38, 39, 40, 41-44] w tym metotreksatu, cyklosporyny, PUVA [32, 33, 40, 41, 42, 43, 44] lub retinoidów. [32, 33, 40] Według polskich wytycznych PTD leczenie biologiczne powinno zostać wdrożone dopiero w przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch różnych metod leczenia systemowego. [32, 33] Pozostałe wytyczne nie precyzują liczby terapii systemowych, które powinny poprzedzać leczenie biologiczne. Wszystkie wytyczne zalecają leczenie biologiczne, kiedy leczenie systemowe nie jest możliwe z uwagi na brak tolerancji, działania niepożądane lub schorzenia współistniejące. Aktualnie w leczeniu biologicznym chorych na łuszczycę dostępne są: adalimumab, etanercept, infliksimab oraz ustekinumab. Żaden z tych preparatów nie jest rekomendowany przez polskie wytyczne (PTD) jako inicjujące leczenie biologiczne w łuszczycy [32, 33]. Wytyczne brytyjskie (BAD) zalecają z kolei rozpoczęcie leczenia biologicznego od inhibitorów TNF (adalimumab, etanercept,

infliksimab), a w szczególności adalimumabu lub etanerceptu w przypadku stabilnej łuszczycy oraz adalimumabu lub infliksimabu w przypadku pacjentów, u których choroba wymaga podania leku o szybkim działaniu.

Zgodnie z wytycznymi BAD rozpoczęcie leczenia biologicznego od infliksimabu powinno być rozważane w przypadku niestabilnej łuszczycy. [40] Wytyczne EADV wskazują, że zaletą INF jest uzyskanie szybkiej i znaczącej odpowiedzi na leczenie. [34]

Ustekinumab zgodnie z zaleceniami BAD powinien być stosowany dopiero po niepowodzeniu terapii TNF lub w przypadku niemożliwości jej zastosowania. [40].

Wytyczne NICE zalecają podanie INF w przypadku bardzo ciężkiej postaci łuszczycy definiowanej jako PASI ≥ 20 oraz DLQI ≥ 18 , podczas gdy zastosowanie ADA, ETA oraz UST zaleca się w przypadku gdy PASI ≥ 10 oraz DLQI >10 . [41, 42, 43, 44]. W przypadku nieskuteczności jednej z terapii inhibitorem TNF, można zastosować inny lek z tej samej grupy. [32, 33, 34, 38, 39, 40, 41-45]

Szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia biologicznego zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 19.7.1).

4. REKOMENDACJE FINANSOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych (agencji HTA) w sprawie finansowania ze środków publicznych adalimumabu, infliksimabu, etanerceptu oraz ustekinumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz zagranicą: w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i w Kanadzie (CADTH).

Rekomendacje AOTM

W 2008 roku Rada Konsultacyjna AOTM opowiedziała się za refundowaniem etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (TPZ), z uwzględnieniem wyboru leku najtańszego jako terapii inicjującej [49].

Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

Wszystkie analizowane zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne opinie w sprawie refundowania adalimumabu oraz ustekinumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę. [41, 44, 49, 50, 51, 52, 53, 60, 61, 62, 63] Finansowanie infliksimabu oraz etanerceptu w tym wskazaniu rekomendowane jest przez brytyjski NICE, francuski HAS, australijski PBAC oraz NHS Scotland. [42, 43, 54, 55, 56, 57, 58, 59] (Tabela 1).

Tabela 1.
Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy

Lek biologiczny	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	PBAC	CADTH
adalimumab	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje
infliksimab	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	brak rekomendacji
etanercept	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	brak rekomendacji
ustekinumab	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje	rekomenduje

5. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Przy doborze komparatorów kierowano się wskazówkami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych. [72]

Wskazaniem do stosowania leków biologicznych w łuszczycy jest nieskuteczność tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby, takich jak metotreksat, hydroksymocznik, fumarany oraz cyklosporyna. Oznacza to, że leki biologiczne nie stanowią dla nich alternatywy, lecz są terapią kolejnej linii.

Aktualnie w grupie chorych, u których tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby są nieskuteczne, nie ma innych opcjonalnych sposobów postępowania, poza stosowaniem leków biologicznych, dlatego w analizach HTA adalimumab należy porównać z placebo oraz względem pozostałych dostępnych w Polsce terapii, do których należą: etanercept, infliksimab, oraz ustekinumab.

Wszystkie wymienione technologie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu - 5.53.01.0001430). [64]

6. INTERWENCJE

6.1. Adalimumab

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: L04AB04

Rejestracja

W dniu 8 września 2003 r. Komisja Europejska przyznała firmie Abbott Laboratories Ltd. pozwolenie na dopuszczenie preparatu Humira do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odnowiono w dniu 8 września 2008 r. Lek zarejestrowany w UE do leczenia łuszczycy 20 grudnia 2007 r. Data pierwszej rejestracji na terenie USA: 31 grudnia 2002 r. [19, 21]

Mechanizm działania

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, pozyskiwanym poprzez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. 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 (np. zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów). [21]

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, ciężkie zeszywniające zapalenie kręgosłupa, choroba Crohn'a, łuszczycyca plackowata. [21]

Dawkowanie i sposób podania

W przypadku łuszczycy plackowatej 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.

Lek dostępny jest w postaci ampułkostrzykawek jednokrotnego użytku zawierających 20 lub 40 mg leku oraz pen'a zawierającego 40 mg leku. [21]

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należą infekcje (np. górnych dróg oddechowych, zatok), odczyn w miejscu iniekcji, bóle głowy, wysypka i nudności. [19, 21]

6.2. Etanercept

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: L04AB01

Rejestracja

W dniu 3 lutego 2000 r. Komisja Europejska przyznała firmie Wyeth Europa Ltd pozwolenie na dopuszczenie preparatu Enbrel do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odnowiono w dniu 3 lutego 2005 r. Lek został zarejestrowany do leczenia łuszczycy 17 grudnia 2002 r. Data pierwszej rejestracji na terenie USA: 2 listopada 1998 r. [19, 25]

Mechanizm działania

Dimeryczne białko fuzyjne wiążące się z ludzkim TNF, produkowane metodą rekombinacji genetycznej. Etanercept, jako rozpuszczalny receptor w formie dimerycznej, wykazuje większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to jest silniejszym, kompetycyjnym inhibitorem wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Blokuje zarówno TNF α jak i TNF β . Wpływa również na odpowiedź biologiczną wywołaną bądź regulowaną przez TNF (np. zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów, stężenie metaloproteinazy 3 i cytokin w osoczu). [22]

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, ciężkie zeszywniające zapalenie kręgosłupa, łuszczycyca plackowata. [22]

Dawkowanie i sposób podania

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

Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. Jeżeli po upływie 12 tygodni nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, należy przerwać terapię. [22]

Lek dostępny jest w postaci strzykawek jednokrotnego użytku, zawierających 25 lub 50 mg leku, w automatycznej strzykawce zawierającej 50 mg leku, a także w formie fiolek zawierających 25 mg leku w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworów do iniekcji. [22]

Działania niepożądane

Odczyn w miejscu iniekcji, infekcje (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, zakażenia skórne), powstawanie autooprzeciwciał, gorączka, reakcje alergiczne. [19, 22, 25]

6.3. Infliksimab

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: L04AB02

Rejestracja

Data uzyskania przez firmę Centocor pozwolenia na obrót na terenie całej Unii Europejskiej: 13 sierpnia 1999 r. Lek zarejestrowany w UE do leczenia łuszczycy 6 października 2005 r. Data pierwszej rejestracji na terenie USA: 24 sierpnia 1998 r. [19, 20]

Mechanizm działania

Jest to chimerowe, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wytworzone z rekombinowanej linii komórkowej, 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. [20, 27]

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohn'a, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca plackowata, czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. [20, 27]

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) nie należy podawać kolejnych dawek infliksimabu. [20]

Infliksimab dostępny jest w postaci jednorazowych fiolek zawierających 100 mg proszku do sporządzenia koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. [19, 27]

Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą reakcje poinfuzyjne (duszność, pokrzywka, ból głowy), infekcje wirusowe (grypa, opryszczka), bóle i zawroty głowy, zaczerwienie, wysypka, infekcje górnych dróg oddechowych, zmęczenie. [19, 20, 26, 27]

6.4. Ustekinumab

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: L04AC05

Rejestracja

W dniu 16 Stycznia 2009 r. Komisja Europejska przyznała firmie Janssen-Cilag International NV pozwolenie na dopuszczenie preparatu Stelara do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Data pierwszej rejestracji na terenie USA: wrzesień 2009 r. [29, 30]

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. [29, 31]

Wskazania do stosowania

Łuszczycyca plackowa u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na inne rodzaje terapii ogólnoustrojowej łuszczycy, w tym cyklosporynę, metotreksat i metodę PUVA, lub u których takiego leczenia nie można zastosować. [29]

Dawkowanie i sposób podania

Rekomendowana dawka leku wynosi 45 mg podanego podskórnym 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. Lek dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce lub w napełnionej fabrycznie strzykawce. Każda fiołka lub strzykawka zawiera 45 lub 90 mg ustekinumabu. [29]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie śluzówki nosa i gardła. Stosowanie leku wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia: infekcji, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii oraz nowotworów złośliwych. [29, 31].

7. METODYKA

Niniejsza analiza stanowi aktualizację wcześniejszej analizy klinicznej dla porównania adalimumabu z innymi lekami biologicznymi u pacjentów z łuszczycą, w której przeszukanie baz informacji medycznej obejmowało okres do stycznia 2009 roku. [35] Szczegółowe założenia metodyczne obecnej analizy zostały przedstawione poniżej.

7.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego według 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 klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (jeżeli będzie to możliwe i uzasadnione),
- w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio badaną interwencję z komparatorami przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie (o ile to możliwe),
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

7.2. Kryteria włączenia / wykluczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych.

Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu zdefiniowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią łuszczycy pospolitej za pomocą adalimumabu”. Kryteria te prezentują się następująco:

- pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej

[REDACTED]

Metodyka badań klinicznych

[REDACTED]

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:

[REDACTED]

7.3. 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.

7.3.1. Wyszukiwanie badań klinicznych

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji (Tabela 2). 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 (MP, BG). 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 (MP). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (AG).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 19.1.

Tabela 2.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	[REDACTED]
Interwencje	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]

7.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie różnych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [72]. Korzystano z:

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

Wykorzystane zostały również dane dostarczone przez producenta adalimumabu.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- strony internetowe wybranych instytucji zrzeszonych w INAHTA,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, MHRA, URPL),
- strony internetowe najważniejszych organizacji zajmujących się problematyką leczenia chorób skóry (EADV).

7.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy (AG, MG, MP). 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 (AG, MG).

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 Agencji Oceny Technologii

Medycznych [72]. W trakcie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przy kwalifikacji badań do dalszej oceny kierowano się kryteriami włączenia i wykluczenia (rozdział 7.2).

7.4. Ocena wiarygodności badań

W wyniku oceny wiarygodności badań klinicznych przypisane zostały im odpowiednie współczynniki wiarygodności, zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (Evidence Based Medicine).

Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych 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,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

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.

Każde badanie włączone do analizy skuteczności opisano pod względem następujących czynników:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, okres trwania łuszczycy, BSA zajętej chorobą, PASI),
- opisu interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu,
- metodyki badania:
- rodzaju badania (RCT/RCT cross-over, obserwacyjne, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),

- hipotezy badawczej (superiority, non-inferiority, equivalence)
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [77]

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

Wyniki badań zostały dodatkowo ocenione za pomocą skali GRADE, służącej do oceny siły dowodów naukowych. Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [65]

7.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (AG, BW, MG) 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 (rozdział 19.11).

7.6. Analiza statystyczna

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab z etanerceptem, infliksimabem lub ustekinumabem. W pierwszym etapie prac przeprowadzono porównanie leków biologicznych z placebo, a następnie porównano w sposób pośredni adalimumab z pozostałymi lekami biologicznymi.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych: RD i NNT (NNH).

Wartość NNT oznacza liczbę osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka ($1/ARR$).

Wartość NNH oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI ($1/ARI$).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD) lub średniej różnicy (MD) (w przypadku, gdy wyniki dostępne były tylko w jednym badaniu).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników analitycy korzystali z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect,
- kalkulatory (nakładki na program MS Excel) do szacowania parametrów względnych i bezwzględnych.

7.6.1. 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 zostały ocenione 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. Mając jednak na uwadze heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie różnych czynników przeprowadzono metaanalizę w podgrupach oraz przedstawiono wyniki dla każdego badania osobno celem oceny, jaki wpływ na ostateczne wyniki mają zaobserwowane różnice między poszczególnymi badaniami.

W dalszej kolejności 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*.

7.7. 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 metodzie Bayesa nie przyjmuje się założenia, iż rozkład OR/RR jest rozkładem lognormalnym, na skutek czego otrzymywane rozkłady *a posteriori* często są skośne. Średnia arytmetyczna dla takiego rozkładu może znacznie różnić się od mediany, dlatego też w przypadku rozkładów silnie asymetrycznych operuje się medianą z uwagi na jej mniejszą wrażliwość na pojawianie się wyjątkowo wysokich lub niskich wartości parametru. Jeżeli przedmiotem zainteresowania jest tylko ocena punktowa parametru, podejście takie jest bardziej miarodajne, niż zastosowanie średniej. Jeżeli natomiast zakłada się, że dane mają pewien teoretyczny symetryczny rozkład (np. normalny), przyjęcie zarówno średniej, jak i mediany silnie skośnego rozkładu *a posteriori* powoduje przeszacowanie lub niedoszacowanie badanego zjawiska w późniejszej analizie wykorzystującej rozkład teoretyczny.

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. [66]

Rankingowanie leków przeprowadzono zgodnie z wartością parametru T. Dla pozytywnych punktów końcowych większa wartość parametru T oznacza wyższą pozycję leku pod względem skuteczności, dla negatywnych punktów końcowych – przeciwnie. [67]

W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu [67] i zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich. [66] 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*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego)

8. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

8.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (Medline przez PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 2401 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych.

[REDACTED]

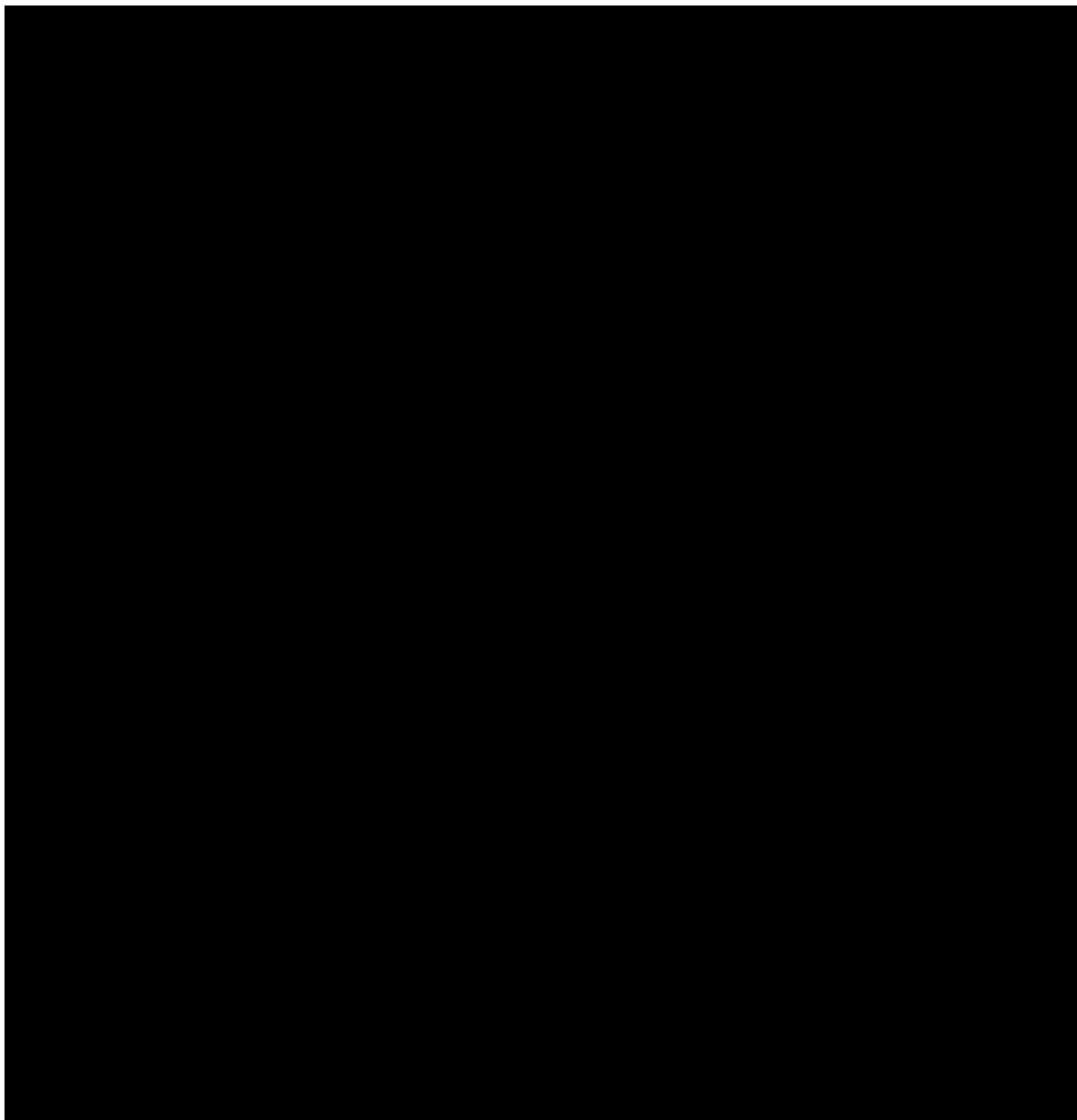
Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami (AG, MG) na etapie selekcji badań w oparciu o wersje pełnotekstowe. Wszystkie badania eksperymentalne zostały poddane ocenie wiarygodności oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale 7.4.

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono [REDACTED] badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy, w których porównywano:

[REDACTED]

W ramach analizy klinicznej przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące porównania poszczególnych leków z placebo (Rozdział 0). W aneksie zestawiono wyniki badań dotyczących porównania różnych leków biologicznych między sobą lub różnych schematów dawkowania tej samej substancji (Rozdział 19.6).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUOROM



8.2. Charakterystyka badań klinicznych adalimumab vs placebo

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 9 publikacjach:

- Gordon 2006 [80, 88],
- Saurat 2008 [86, 82, 87],
- Menter 2008 [81, 83, 84, 85].

We wszystkich pracach porównywano adalimumab (ADA) z placebo u pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowaną lub ciężką, przy czym w dwóch badaniach (Saurat 2008 oraz Menter 2008) kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz BSA były spójne kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2). W trzecim z badań (Gordon 2006) kryterium włączenia pacjentów do badań określone na podstawie parametru BSA wynosiło $\geq 5\%$, a zatem było niższe niż kryterium włączenia badań do niniejszej analizy. Tym niemniej średnie wyjściowej wartości BSA oraz PASI w populacji badania Gordon 2006 nie różniły się od wartości średnich dla populacji innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia. Wobec powyższego charakterystyka pacjentów badania Gordon 2006 wydaje się być w dużej mierze zbieżna z kryteriami włączenia obowiązującymi w niniejszej analizie.

Badania Gordon 2006 i Menter 2008 składały się z kilku etapów. W etapie pierwszym po randomizacji jedna grupa otrzymywała adalimumab, a druga część placebo przez 12 tygodni (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008). W kolejnym etapie wszyscy uczestnicy otrzymywali aktywne leczenie. W pracy Saurat 2008 zaplanowano wyłącznie jeden etap trwający 16 tygodni, w czasie którego pacjenci przyjmowali adalimumab lub placebo w zależności od wyniku randomizacji.

Wszystkie 3 prace charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane, podwójnie zaślepienie, dla których podano szczegółowy opis metody randomizacji i zaślepienia (z wyjątkiem badania Gordon 2006, gdzie nie podano informacji o metodzie randomizacji). W opracowaniu Gordon 2006 odsetek pacjentów utraconych z badania wynosił ok. 4% dla każdej z grup. W pracy Saurat 2008 odsetek pacjentów utraconych z badania w grupie adalimumabu wynosił 4% podczas gdy w grupie placebo 9%, natomiast w badaniu Menter 2008 w pierwszym etapie badania (16 tygodni) utracono 31 (3,8) pacjentów w grupie adalimumabu i 43 (10,8) pacjentów w grupie placebo.

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

W tabeli poniżej (Tabela 3) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej dla porównania adalimumabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (rozd. 19.3).

Tabela 3.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania	Jadad
Gordon 2006	Umiarkowana lub ciężka łuszczycy plackowata	97b	ADA 40 mg EOW (n=45) vs PLC (n=52)	60 tygodni (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	4/5
Saurat 2008		161b	ADA 40 mg EOW (n=108) vs PLC (n=53)	16 tygodni	sup	II A	5/5
Menter 2008		1212	ADA 40 mg EOW (n=814) vs PLC (n=398)	52 tygodnie (I etap: 16 tyg.)	sup	II A	5/5

a - według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM,
b – uwzględniono tylko pacjentów randomizowanych do grup: ADA 40 mg EOW i PLC.
sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*)

8.3. Charakterystyka badań klinicznych etanercept vs placebo

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 8 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 16 publikacjach:

- Gottlieb 2003 [92],
- Kerkhof 2008 [100, 101],
- Leonardi 2003 [95, 90, 91, 93, 97],
- Papp 2005 [96, 89, 94],
- Tying 2006 [99, 98],
- Bagel 2011 [102],
- Gottlieb 2011 [103],
- Strober 2011 [104].

W badaniach porównywano etanercept (ETA) z placebo u pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym we wszystkich kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz/lub BSA były spójne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2). Dodatkowym warunkiem włączenia do badania Bagel 2011 była obecność zmian umiejscowionych na skórze głowy.

W badaniach Gottlieb 2011 oraz Strober 2011 ETA porównywano również z briakinumabem (wyników tego porównania nie zamieszczono w niniejszej analizie ze względu na brak rejestracji preparatu na

terytorium Polski). Etanercept stosowano podskórnie w dawce 25 mg BIW, 50 mg OW lub 50 mg BIW (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi). Dodatkowo w pracy Leonardi 2003 w jednym ramieniu podawano 25 mg etanerceptu raz na tydzień (dawka niższa niż zalecana; w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników uzyskanych w tej grupie). Wyniki opracowań przedstawiono w podziale ze względu na dawkę leku: 50 mg/tydzień (25 mg BIW lub 50 mg OW) oraz 100 mg/tydzień (50 mg BIW).

Trzy badania zostały przeprowadzone jednoetapowo. W pracy Gottlieb 2003 pacjenci leczeni byli ETA lub PLC przez 24 tygodnie, natomiast w badaniach Gottlieb 2011 i Strober 2011 ETA podawano przez 11 tygodni, po czym ocena wyników została przeprowadzona w 12. tyg. badania. Pozostałe badania składały się z kilku etapów. W etapie pierwszym po randomizacji jedna grupa otrzymywała etanercept, a druga placebo 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 zaślepienie, dla których podano szczegółowy opis 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 etanerceptem oraz placebo, natomiast nie podano informacji na temat mocy testu dla porównania etanerceptu z placebo. Pozostałe sześć badań zostało zaprojektowanych w celu wykazania przewagi etanerceptu nad placebo (badania typu *superiority*).

W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej dla porównania etanerceptu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 19.3).

Tabela 4.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania	Jada d
50 mg/tydzień (25 mg BIW lub 50 mg OW)							
Gottlieb 2003	Umiarkowana lub ciężka łuszczycyca plackowata	112	ETA 25 mg s.c. BIW (n=57) vs PLC (n=55)	24 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
Kerkhof 2008	Umiarkowana lub ciężka łuszczycyca plackowata	142	ETA 50 mg s.c. OW (n=96) vs PLC (n=46)	24 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	4/5

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania	Jada d
Leonardi 2003		328b	ETA 25 mg s.c. BIW (n=162) vs PLC (n=166)	60 tygodni (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
Papp 2005		389b	ETA 25 mg s.c. BIW (n=196) vs PLC (n=193)	24 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
100 mg/tydzień (50 mg BIW)							
Leonardi 2003	Umiarkowana lub ciężka łuszczycyca plackowata	330	ETA 50 mg s.c. BIW (n=164) vs PLC (n=166)	60 tygodni (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
Papp 2005		387c	ETA 50 mg s.c. BIW (n=194) vs PLC (n=193)	24 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
Tyring 2006		618	ETA 50 mg s.c. BIW (n=311) vs PLC (n=307)	96 tygodni (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5
Gottlieb 2011		209c	ETA 50 mg s.c. BIW (n=141) vs PLC (n=68)	11 tygodni	supd	II A	4/5
Strober 2011		211c	ETA 50 mg s.c. BIW (n=139) vs PLC (n=72)	11 tygodni	supd	II A	4/5
Bagel 2011		124	ETA 50 mg s.c. BIW (n=62) vs PLC (n=62)	24 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	5/5

a - według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM,
b – uwzględniono tylko pacjentów randomizowanych do grup: ETA 25 mg BIW i PLC,
c – uwzględniono tylko pacjentów randomizowanych do grup: ETA 50 mg BIW i PLC,
d – badania zaprojektowane w celu wykazania przewagi briakinumabu nad ETA oraz PLC,
sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*)

8.4. Charakterystyka badań klinicznych infliksimab vs placebo

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne opisane w 10 publikacjach:

- Chaudhari 2001 [105, 108],
- Gottlieb 2004 [109, 106],
- Menter 2007 [110, 107],
- Reich 2005 [111, 112, 113, 114].

We wszystkich pracach porównywano infliksimab (INF) z placebo u pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowaną lub ciężką, przy czym w trzech badaniach (Gottlieb 2004, Menter 2007 oraz Reich 2005) kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz BSA były spójne kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2). W czwartym z badań (Chaudhari 2001) kryterium włączenia pacjentów do badań określone na podstawie parametru BSA wynosiło $\geq 5\%$, a zatem było niższe niż

kryterium włączenia badań do niniejszej analizy. Tym niemniej średnia wyjściowa wartości PASI w populacji badania Chaudhari 2001 nie różniła się od wartości średnich dla populacji innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia. Wobec powyższego charakterystyka pacjentów badania Chaudhari 2001 wydaje się być 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 pracach Gottlieb 2004 i Menter 2007 w trzecim ramieniu podawano infliksimab w dawce 3 mg/kg mc, a w badaniu Chaudhari 2001 w dawce 10 mg/kg mc (dawki inne niż zalecane; w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników uzyskanych w tych grupach).

Badania składały się z kilku etapów. W etapie pierwszym po randomizacji jedna grupa otrzymywała infliksimab, a druga część placebo przez 10 tygodni. W kolejnym etapie wszyscy uczestnicy otrzymywali aktywne leczenie lub poddawani byli obserwacji albo kolejnej randomizacji.

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, a w dwóch przypadkach (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004) również opis metody podwójnego zaślepienia. We wszystkich badaniach 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*).

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej dla porównania infliksimabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 19.3).

Tabela 5.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji (obserwacji)	Metodologia	Podtyp badania ^a	Jadad
Chaudhari 2001	Umiarkowana lub ciężka łuszczycyca plackowatac	22b	INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tyg. (n=11) vs PLC (n=11)	I etap: 6 tyg. (26 tygodni)	sup	II A	5/5
Gottlieb 2004		150b	INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tyg. (n=99) vs PLC (n=51)	I etap: 6 tyg. (30 tygodni)	sup	II A	5/5
Menter 2007		522b	INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tyg. (n=314) vs PLC (n=208)	I etap: 6 tyg. (46 tygodni)	sup	II A	4/5

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji (obserwacji)	Metodologia	Podtyp badania ^a	Jadad
Reich 2005		378	INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tyg. (n=301) vs PLC (n=77)	I etap: 6 tyg. (46 tygodni)	sup	II A	4/5

a – według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM,
b – uwzględniono tylko pacjentów randomizowanych do grup: INF 5 mg/kg mc i PLC,
c – w badaniu Gottlieb 2004 włączano pacjentów z ciężką postacią łuszczycy,
sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*).

8.5. Charakterystyka badań klinicznych ustekinumab vs placebo

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 4 publikacjach:

- Leonardi 2008 (PHOENIX 1) [115, 116]
- Papp 2008 (PHOENIX 2) [117, 118]

W pracach porównywano ustekinumab (UST) z placebo u pacjentów z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim. przy czym we wszystkich kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz/lub BSA były spójne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2).

Obie prace stanowiły trójramienne porównania, w których UST stosowano we wstrzyknięciach podskórnych w dawkach 45 mg lub 90 mg podawanych w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tygodni (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi).

Badania składały się z trzech 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 wszyscy uczestnicy kontynuowali aktywne leczenie, przy czym pacjenci z grupy placebo zostali ponownie zrandomizowani od leczenia UST w dawkach 45 mg lub 90 mg. W ostatnim, trzecim etapie 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. 19.3).

Wszystkie prace charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostały opisane jako próby randomizowane, podwójnie zaślepione, dla których podano szczegółowy opis metody randomizacji i zaślepienia (z wyjątkiem badania Papp 2008, gdzie nie podano informacji o metodzie zaślepienia). W obu badaniach podano ilość utraconych pacjentów w ciągu 12 tygodni leczenia wraz z przyczynami.

Oba badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi przynajmniej jednej z grup pacjentów leczonych ustekinumabem nad placebo (badania typu *superiority*).

W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej dla porównania ustekinumabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 19.3).

Tabela 6.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania	Jadad
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	Umiarkowana lub ciężka łuszczycyca plackowata	766	UST 45 mg s.c. w 0. i 4. tyg., następnie co 12 tyg. (n=255) vs. UST 90 mg s.c. w 0. i 4 tyg. następnie co 12 tyg. (n=256) vs PLC (n=255)	76 tygodni (I etap: 12 tyg.)	supb	II A	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)		1230	UST 45 mg s.c. w 0. i 4. tyg., następnie co 12 tyg. (n=409) vs. UST 90 mg s.c. w 0. i 4 tyg. następnie co 12 tyg. (n=411) vs PLC (n=410)	52 tygodnie (I etap: 12 tyg.)	supb	II A	4/5

a – według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM,

b – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi przynajmniej jednej grupy UST w porównaniu z placebo,

sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*).

8.6. Charakterystyka badania klinicznego ustekinumab vs etanercept

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące ustekinumab i etanercept:

- Griffiths 2010 (ACCEPT). [119]

W badaniu uczestniczyli pacjenci z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym w kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz/lub BSA były spójne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2).

Praca stanowiła trójramienne porównanie, w których 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).

Badanie składało się z dwóch etapów. W pierwszym etapie wszystkie grupy otrzymywały aktywne leczenie zgodne z randomizacją przez 12 tygodni. 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 mogli kontynuować leczenie UST. Leczenie przerywano u pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu.

Badanie Griffiths 2010 charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), ze względu na brak podwójnego zaślepienia (3 punkty w skali Jadad). W badaniu 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 pacjentów leczonych ustekinumabem nad etanerceptem (badania typu *superiority*).

W tabeli poniżej (Tabela 7) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania ACCEPT, natomiast szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności tego badania przedstawiono w aneksie (rozdz. 19.3).

Tabela 7.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania ^a	Jadad
Griffiths 2010 (ACCEPT)	Umiarkowana lub ciężka łuszczycy plackowata	903	UST 45 mg (n=209) lub UST 90 mg (n=347) vs ETA 50 mg BIW s.c. (n=347)	44 tyg. (I etap: 12 tyg.)	supb	II A	3

a - według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM, sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*).

8.7. Charakterystyka badania klinicznego dla porównania różnych schematów dawkowania etanerceptu

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Tabeli 2 odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dwa różne schematy dawkowania etanerceptu:

- Strohal 2012 (PRISTINE). [120]

W badaniu uczestniczyli pacjenci z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowana lub ciężka, przy czym w kryteria włączenia w odniesieniu do PASI oraz/lub BSA były spójne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 7.2) w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim.

W jednej z grup (OW/OW) pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni ETA we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 50 mg OW, natomiast w drugiej grupie (BIW/OW) podawano ETA w dawce 50 mg BIW. Po upływie 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali ETA w dawce 50 mg OW przez kolejne 12 tygodni. Leczenie towarzyszące w postaci terapii miejscowych było niedozwolone przez pierwsze 12 tygodni leczenia za wyjątkiem miejscowych kortykosteroidów o umiarkowanej sile podawanych wyłącznie w okolicy skóry głowy, pachwin i dołu pachowego. Po 12. tygodniu terapii leczenie miejscowe było dozwolone i dobierane według uznania badacza.

Badanie Griffiths 2010 charakteryzuje się wysoką wiarygodnością (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), gdyż zostało opisane jako próba randomizowana, podwójnie zaślepiona przez okres pierwszych 12 tygodni (następnie badanie otwarte), dla której podano szczegółowy opis metody zaślepienia. Podano informacje o liczbie pacjentów utraconych z badania wraz z przyczynami.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania, iż skuteczność leczenia etanerceptem zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących PASI75 będzie wyższa niż 50% w grupie OW/OW oraz wyższa niż 60% w grupie BIW/OW.

W tabeli poniżej (Tabela 8) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania PRISTINE, natomiast szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności tego badania przedstawiono w aneksie (rozdz. 19.3).

Tabela 8.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania różnych schematów dawkowania etanerceptu

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencje	Okres interwencji	Metodologia	Podtyp badania ^a	Jadad
Strohál 2012 (PRISTINE)	Umiarkowana na lub ciężka łuszczycyca	273	ETA 50 mg OW przez 24 tyg. (n=137) vs ETA 50 mg BIW przez 12 tyg. następnie OW przez 12 tyg. (n=135)	24 tyg. (I etap: 12 tyg.)	sup	II A	4

a - według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM,
sup – badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi leczenia ETA nad ustalonymi *a priori* progami skuteczności. W odniesieniu do PASI75.

8.8.1. Metodyka

Wszystkie prace włączone do analizy opisywały randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w układzie równoległym. Niemal wszystkie badania przeprowadzono w reżimie podwójnego

zaślepienia. Wyjątek stanowiło badanie porównujące UST vs ETA, w którym pacjenci byli świadomi otrzymywanej interwencji. W większości przypadków jakość ocenianych badań była wysoka i kształtowała się na poziomie od 4 do 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad, natomiast wiarygodność jednej pracy została oceniona jako umiarkowana (Griffiths 2010, 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad).

W większości przypadków porównania zostały przeprowadzone w oparciu o duże liczebnie próby, przekraczające 100 pacjentów. Jedynie w dwóch badaniach zrekrutowano mniejszą liczbę pacjentów (Gordon 2006, N = 97 oraz Chaudhari 2001, N = 22). (Tabela 9) Okres interwencji wahał się od 6 do ponad 60 tygodni, przy czym wszystkie badania raportowały wyniki pozwalające na przeprowadzenie oceny skuteczności w porównywalnym zakresie okresu obserwacji od 10 do 12 tygodni. Z tego powodu porównanie pośrednie możliwe jest na podstawie wyników dla tego okresu obserwacji.

Spośród włączonych badań 17 ukierunkowano wykazanie przewagi (*superiority*) względem placebo. Pracę Griffiths 2010 zaprojektowano w celu wykazania przewagi ustekinumabu nad etanerceptem, natomiast badanie Strohal 2012 w celu wykazania, że skuteczność obu ocenianych dawek ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących PASI75 była wyższa niż zakładana *a priori*.

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 w Tabeli 9 oraz aneksie (rozdział 19.3).

8.8.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną ciężką postacią łuszczycy plackowatej zdefiniowanej jako PASI ≥ 10 oraz BSA ≥ 10 . Wyjątek stanowiły prace Chaudhari 2001 oraz Gordon 2006, gdzie za kryterium wystarczające do włączenia przyjęto BSA ≥ 5 . W pracy Bagel 2011 populacja pacjentów miała dodatkowo zaostrzone symptomy łuszczycy na skórze głowy. Uznano, iż mniej restrykcyjne kryteria włączenia w pacjentów w badaniach Chaudhari 2001 oraz Gordon 2006 nie miały znacznego wpływu na różnice w obciążeniu chorobą w porównaniu do innych badań, gdyż zarówno średnia wyjściowa wartość PASI oraz BSA w pierwszej z prac oraz średnia wyjściowa wartość BSA w drugiej pracy były porównywalne z wartościami opisanymi w pozostałych badaniach. W pracy Chaudhari 2001 nie podano natomiast średniej wartości PASI w populacji wyjściowej.

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 (rozdział 19.3).

[REDACTED]

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono poniżej (Tabela 10) oraz w aneksie (rozdział 19.3).

8.8.3. Komparatory

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

[REDACTED]

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

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Schemat badania		Liczba pacjentów a	Okres interwencji badania lub I-etapu badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		Jadad
		RCT	Podwójne zaślepienie					Sk	Bp	
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
	■									
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
	██████			■						
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	██████	■	■	■

Badanie	Porównanie	Schemat badania		Liczba pacjentów a	Okres interwencji badania lub I-etapu badania [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		Jadad
		RCT	Podwójne zaślepienie					Sk	Bp	
██████	██████	█	█	█	█	█	██████	█	██████	█
██████	██████	█	█	█	█	█	██████	█	██████	█
	██████			█						
██████	██████	█	█	█	█	█	██████	█	██████	█
	██████			█						
██████	██████	█	█	█	█	█	██████	█	██████	█
	██████			█						
██████	██████	█	█	█	█	█	██████	█	██████	█

a) w grupach włączonych do analizy klinicznej (interwencje w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi) b) okres raportowania danych w analizie bezpieczeństwa 20 tyg. c) okres raportowania danych w analizie bezpieczeństwa 24 tyg. d) badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi leczenia ETA nad ustalonymi *a priori* progami skuteczności w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących PASI75.

Tabela 10.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	% BSA zajętej przez chorobę	PASI
██████	██████	██████	█	█	█	█	█
██████	██████		█	█	█	█	█
██████	██████		█	█	█	█	█

Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	% BSA zajętej przez chorobę	PASI	
██████	██████	██████	██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	
	██████		██	██	██	██	██	
██████	██████		██████	██	██	██	██	██
	██████			██	██	██	██	██
██████	██████			██	██	██	██	██
██████	██████			██	██	██	██	██
██████	██████			██	██	██	██	██
██████	██████			██	██	██	██	██
██████	██████	██		██	██	██	██	
██████	██████	██		██	██	██	██	
██████	██████	██████		██	██	██	██	██
██████	██████	██████		██	██	██	██	██
██████	██████	██████	██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	
██████	██████	██████	██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	
██████	██████		██	██	██	██	██	

Badanie	Porównanie	Populacja	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn	Czas trwania choroby w latach	% BSA zajętej przez chorobę	PASI
	██████████		██	██	██	██	██
Griffiths 2010	██████████		██	██	██	██	██
	██████████		██	██	██	██	██
Strohal 2012	██████████	██████████	██	██	██	██	██

Dane raportowano jako średnia ważona, w grupach włączonych do analizy klinicznej (interwencje w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi) chyba, że zaznaczono inaczej; a) mediana; b) charakterystyka obejmuje również pacjentów z ramienia INF w dawce niezarejestrowanej.

8.8.4. Punkty końcowe

W większości włączonych do analizy prac punkty końcowe oceniały wpływ terapii na poprawę wyniku w skali PASI kolejno o: co najmniej 50% (PASI50), 75% (PASI75) i 90% (PASI90), przy czym PASI75 był głównym punktem końcowym we wszystkich włączonych badaniach (wyj. praca Chaudhari 2001, gdzie PASI75 był punktem dodatkowym). Wszystkie wymienione punkty końcowe mają istotne klinicznie znaczenia u pacjentów z łuszczycą, w związku z czym zostaną one uwzględnione w porównaniu pośrednim [36].

Dodatkowe punkty końcowe, jakie wskazywano w analizowanych pracach to procent pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali sPGA, procent pacjentów którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA oraz poprawa wyniku w skali DLQI – punkt kontrolny mierzalny, samoocena pacjenta. W kilku pracach oceniano także względną zmianę wyniku PASI, oraz zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 MCS lub SF-36 PCS. [REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa punkty końcowe w analizowanych pracach dotyczyły ogólnej liczby działań niepożądanych, liczby pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu bez względu na przyczynę, liczby pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu ze względu na wystąpienie działania niepożądanego. Punkty te zostały uwzględnione w analizie pośredniej. Ze względu na niską częstość występowania zdarzeń w badaniach nie uwzględniono takich punktów końcowych jak: poważne infekcje, ciężkie działania niepożądane, zgony, gdyż uzyskane wyniki byłyby wysoce nieprecyzyjne i nie niosłyby żadnej wartości informacyjnej.

8.8.5. 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 [redacted]

[redacted] W dwóch badaniach stwierdzono wyższy poziom odpowiedzi w grupie placebo, z których jedno dotyczyło porównania [redacted]

Zaobserwowanych rozbieżności pomiędzy nie udało się wyjaśnić różnicami w charakterystyce populacji, czy warunkach badania. Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że różnice te związane są z niską liczebnością grup kontrolnych obu badań, a co za tym idzie mają charakter przypadkowy. Wobec powyższego w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych prac, natomiast wykonano dodatkowo analizę wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2001 i Saurat 2008.

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 [redacted] w okresie [redacted]. W innym badaniu dla porównania INF vs PLC, w którym okres obserwacji w analizie bezpieczeństwa wynosił [redacted], zaobserwowano natomiast, iż odsetek pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie wyniósł jedynie [redacted] a zatem nie odbiegał znacząco od badań, w których okres obserwacji wynosił około 12 tygodni. Wobec powyższego w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wszystkich dostępnych prac, natomiast wykonano dodatkowo analizę wrażliwości po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005, której celem było ujednoczenie długości okresów obserwacji w porównaniu pośrednim.

Tabela 11.

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

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

a) % poprawy wyniku w skali DLQI

8.8.6. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

9.1. 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) i 12 tygodni (Gordon 2006). Dla części punktów końcowych w doniesieniach Saurat 2008 i Menter 2008 podano również wyniki dla 12 tygodni, które uwzględniono w niniejszej analizie. Kumulacje ilościowe (metaanalizy) przeprowadzono uwzględniając wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Dodatkowo przeprowadzono również metaanalizy w podgrupach w zależności od długości okresu obserwacji.

9.1.1. Zgony

Występowanie zgonów analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008).

W żadnym z badań nie odnotowano zgonów w okresie obserwacji (Tabela 12).

Tabela 12.
Wystąpienie zgonu dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██
GRADE: średni				

9.1.2. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo. 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 adalimumabu (Tabela 13).

Tabela 13.
Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
	██████████	██████████	██████████	██████████	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników trzech badań dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB=7,94 [3,67; 17,18]). NNT wynosi 1,64 [1,46; 1,88], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-16 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75. Stwierdzono statystycznie istotną heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Wydaje się, że największy wpływ na heterogeniczność wyników miało badanie Saurat 2008. Istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu uzyskano we wszystkich tych pracach, przy czym korzyść względna (RB) była najmniejsza w badaniu Saurat 2008. Korzyść bezwzględna (NNT) była porównywalna we wszystkich 3 pracach (Rysunek 2, Tabela 14).

Rysunek 2.
Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

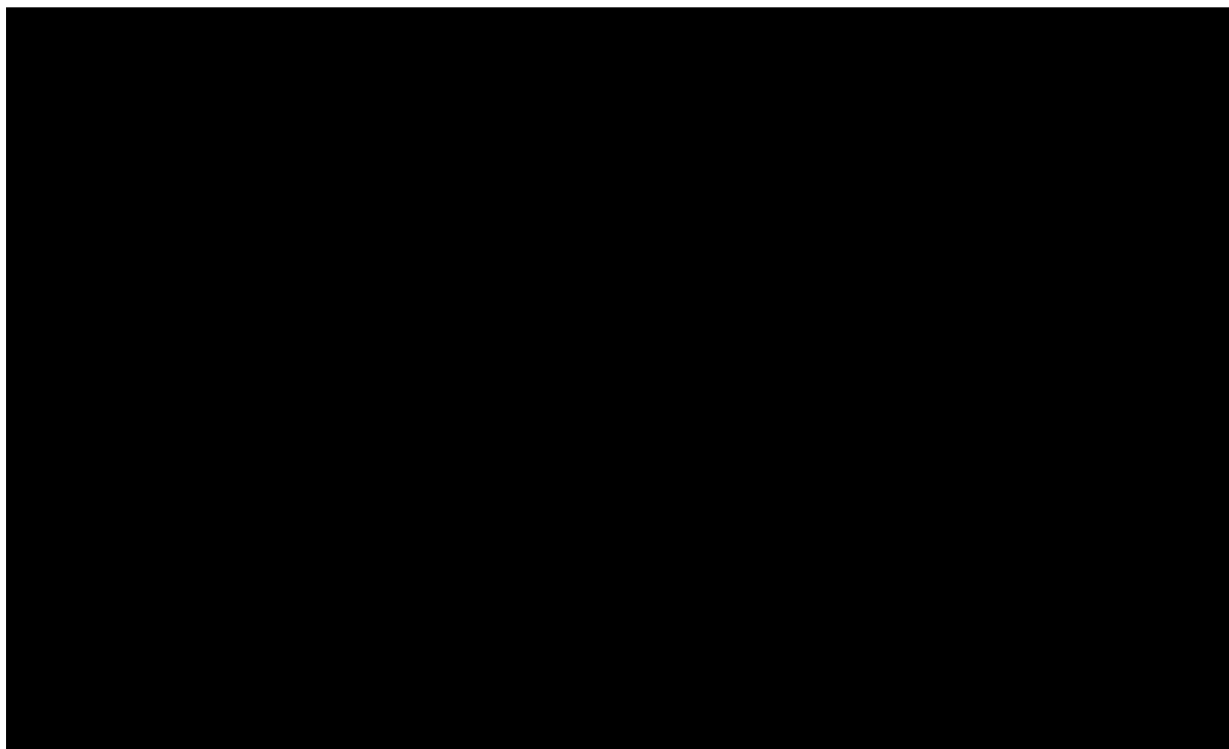


Tabela 14.
Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI95%]	RD [CI95%]	NNT [CI95%]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██				██████████	██████████

x – wynik badania niewłączony do metaanalizy

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 15).

Tabela 15.
Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	RB [CI95%]	Heterogeniczność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.3. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 2 włączonych do analizy pracach porównujących adalimumab z placebo (Gordon 2006, Saurat 2008). W badaniu Gordon 2006 podano wyniki tylko dla grupy adalimumabu, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z placebo i wyznaczenie parametrów względnych i bezwzględnych (Tabela 16).

Tabela 16.
Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

W badaniu Saurat 2008 zarówno po 12 tygodniach, jak również po 16 tygodniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść adalimumabu (RB=3,44 [2,28; 5,54] i RB=2,91 [2,00; 4,53] odpowiednio).

Po 16 tygodniach leczenia wartość NNT wynosi 1,73 [1,43; 2,34], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 16 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50 (Tabela 17).

Tabela 17.
Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI95%]	RD [CI95%]	NNT [CI95%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
GRADE: wysoki				

9.1.4. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008), jednak w badaniu Gordon 2006 wyniki podano tylko dla grupy adalimumabu, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z placebo oraz obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych. W badaniach Saurat 2008 i Menter 2008 stwierdzono różnice istotne statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno po 12, jak również po 16 tygodniach (Tabela 18).

Tabela 18.
Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	█
	██████████	██████████	██████████	██████	█
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	█
	██████████	██████████	██████████	██████	█

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań (Saurat 2008, Menter 2008) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB=10,21 [1,96; 53,32]). NNT wynosi 2,34 [2,16; 2,55], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 16 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami 2 włączonych badań. Istotne statystycznie różnice wykazano w obu pracach, przy czym korzyść względna (RB) była wyższa w badaniu Menter 2008, podczas gdy korzyść bezwzględna (NNT) była porównywalna w obu grupach (Rysunek 3, Tabela 19).

Rysunek 3.
Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

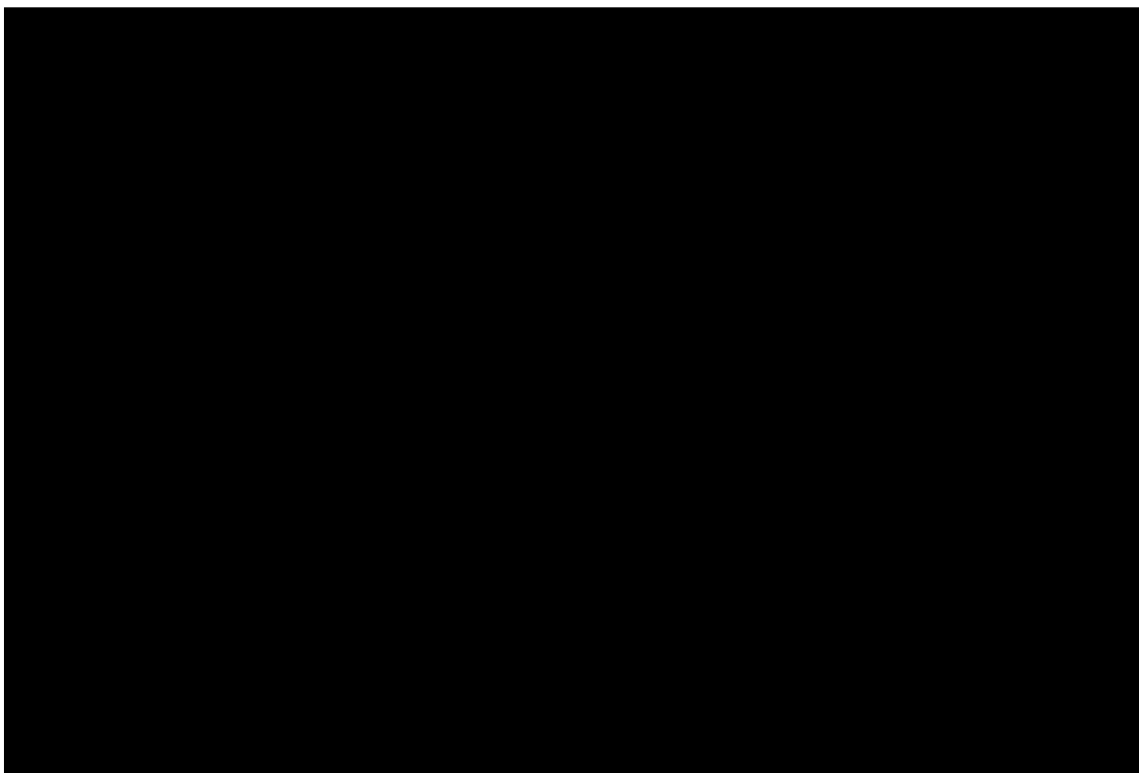


Tabela 19.
Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,144122 (df = 1) P = 0,0014				GRADE: wysoki	

x – wynik badania niewłączony do metaanalizy

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 zarówno po 12, jak również po 16 tygodniach (Tabela 20).

Tabela 20.
Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	RB [CI _{95%}]	Heterogeniczność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.5. Odpowiedź PASI100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo. 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 adalimumabu (Tabela 21).

Tabela 21.
Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
a – w badaniu podano, że PASI100 uzyskało <1% pacjentów.

Kumulacja wyników 3 badań dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB=17,31 [7,42; 40,41]). NNT wynosi 5,59 [4,87; 6,55], co oznacza, że stosując u 6 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-16 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI100. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 4, Tabela 22).

Rysunek
Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

4.

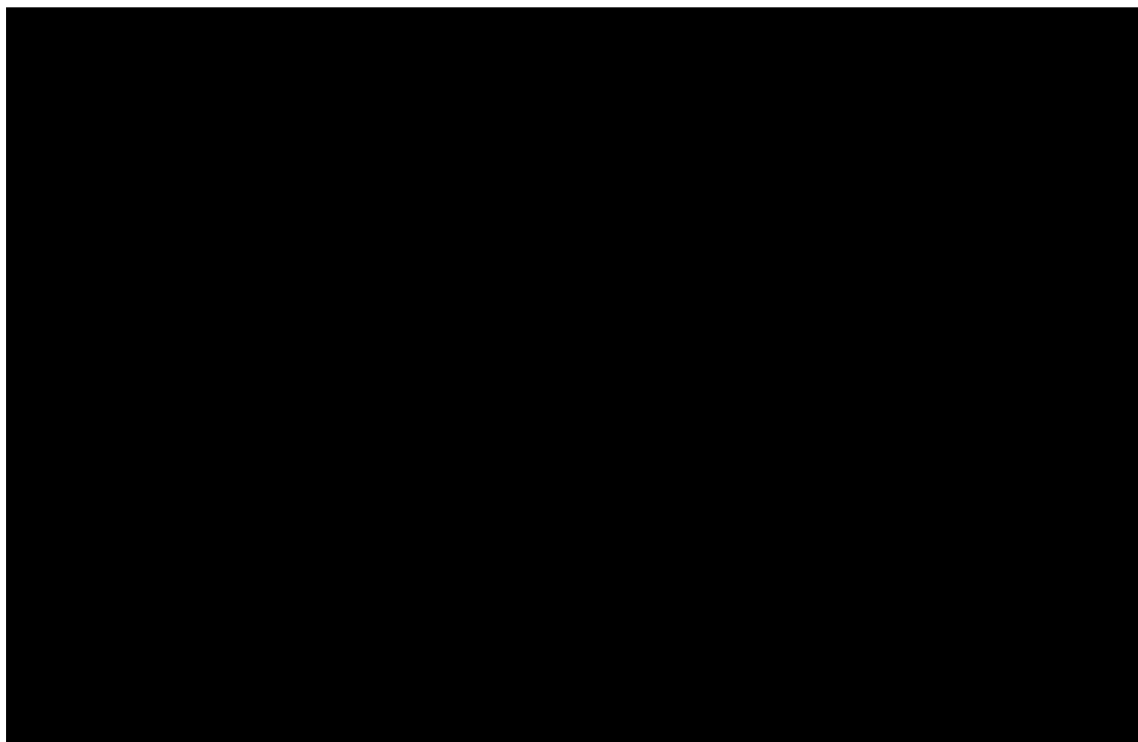


Tabela 22.
Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
████████	████████	████████	████████	████████	███
████████	████████	████████	████████	████████	█
	████████	████████	████████	████████	████
████████	████████	████████	████████	████████	█
	████████	████████	████████	████████	████
████████	████████	████████	████████	████████	████
Test heterogenicności: Cochran $Q = 0,594588$ ($df = 2$) $P = 0,7428$				GRADE: wysoki	

x - badanie niewłączone do metaanalizy

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI100 we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 23).

Tabela 23.
Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	RB [CI _{95%}]	Heterogeniczność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.6. Zmiana wyniku PASI

Zmianę wyniku PASI analizowano tylko w pracy Saurat 2008 po 16 tygodniach obserwacji. Stwierdzono, że w grupie adalimumabu po 16 tygodniach leczenia poprawa w skali PASI była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (MD=-12,10 [-15,12; -9,08]) (Tabela 24).

Tabela 24.
Zmiana wyniku PASI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^a	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

GRADE: wysoki

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
a – wartości ujemne wskazują na przewagę adalimumabu.

9.1.7. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI, zdefiniowaną jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej (w procentach), analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008). We wszystkich pracach stwierdzono, że adalimumab istotnie statystycznie poprawia wynik PASI zarówno po 12, jak również po 16 tygodniach leczenia (Tabela 25).

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

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
██████████	██████████	██	██████████	██	██████████	██████	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

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

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD=58,57 [38,76; 78,37]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 5, Tabela 26).

Rysunek 5.

Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

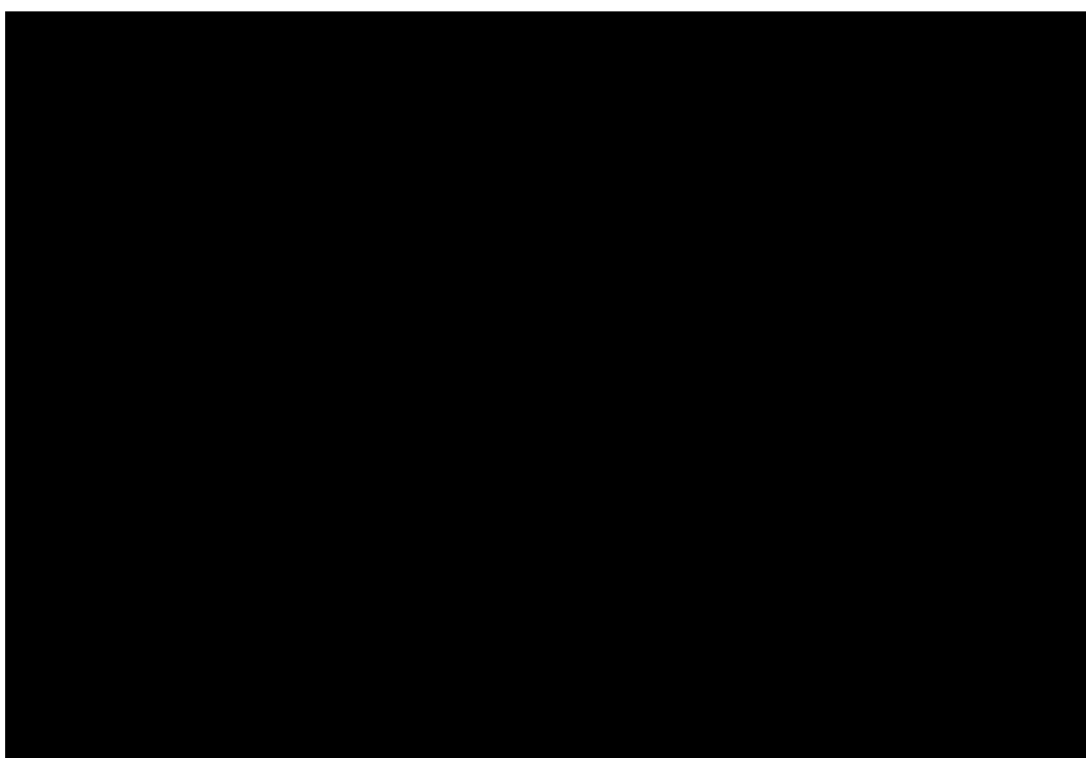


Tabela 26.

Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	ADA	PLC		
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████████
	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████████

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	ADA	PLC		
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,043248 (df = 2) P = 0,9786				GRADE: wysoki

x- badanie niewłączone do metaanalizy,

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę adalimumabu.

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie poprawia nasilenie objawów skórnych mierzone w skali PASI we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 27).

Tabela 27.

Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [CI _{95%}]	Heterogeniczność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.8. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia w skali DLQI analizowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008). W badaniu Gordon 2006 dostępne były dane po 12 tygodniach, w badaniu Saurat 2008 po 12 i 16 tygodniach, natomiast w badaniu Menter 2008 tylko po 16 tygodniach. We wszystkich stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w skali DLQI w grupie adalimumabu (Tabela 28). Za istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę o co najmniej 5 punktów.

Tabela 28.

Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotne statystycznie i klinicznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD=-6,59 [-7,31; -5,87]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 6, Tabela 29).

Rysunek
Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

6.

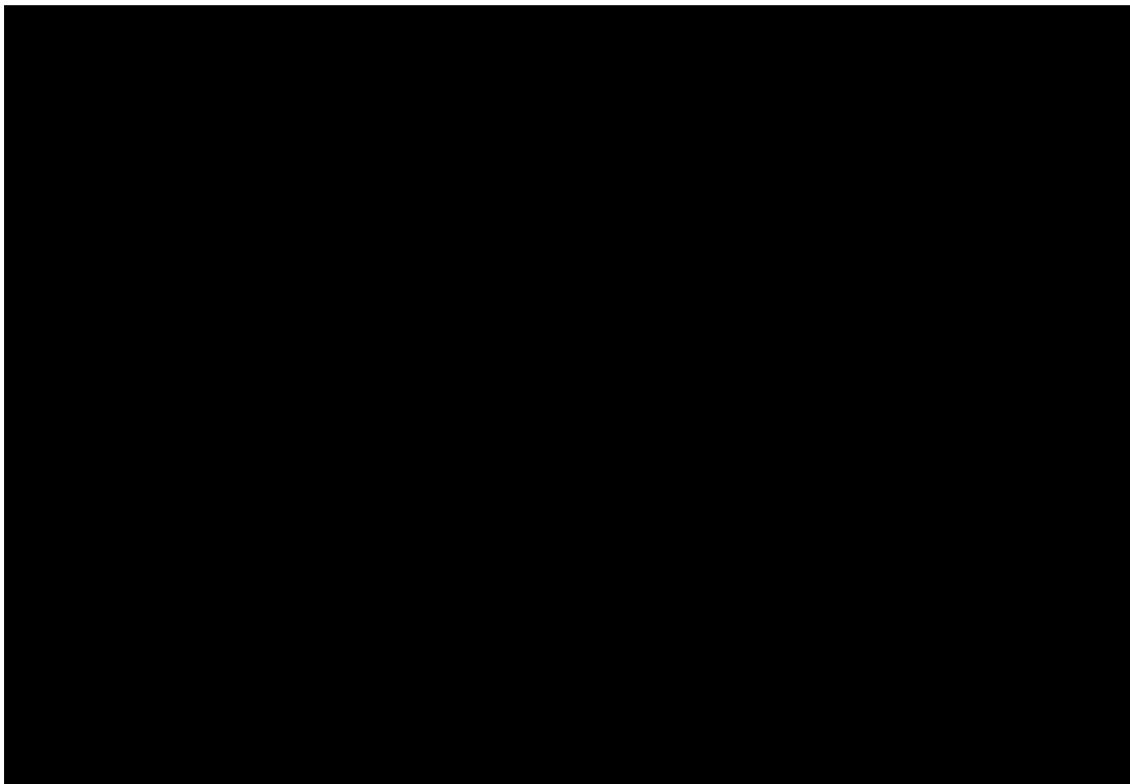


Tabela 29.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	ADA	PLC		
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████████
	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,375668 (df = 2) P = 0,1122				GRADE: wysoki

a – wartości ujemne wskazują na przewagę adalimumabu,
x- badanie niewłączone do metaanalizy.

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie i klinicznie poprawia jakość życia w skali DLQI we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 30).

Tabela
Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

30.

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	WMD [CI _{95%}]	Heterogeniczność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.9. Zmiana wyniku SF-36 PCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 PCS analizowano w 2 z 3 włączonych do analizy prac porównujących adalimumab z placebo; w badaniu Gordon 2006 po 12 tygodniach oraz w badaniu Menter 2008 po 16 tygodniach. W obu pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść adalimumabu (Tabela 31).

Tabela 31.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w skali SF-36 PCS w grupie adalimumabu (WMD=3,29 [2,28; 4,30]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 7, Tabela 32).

Rysunek 7.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

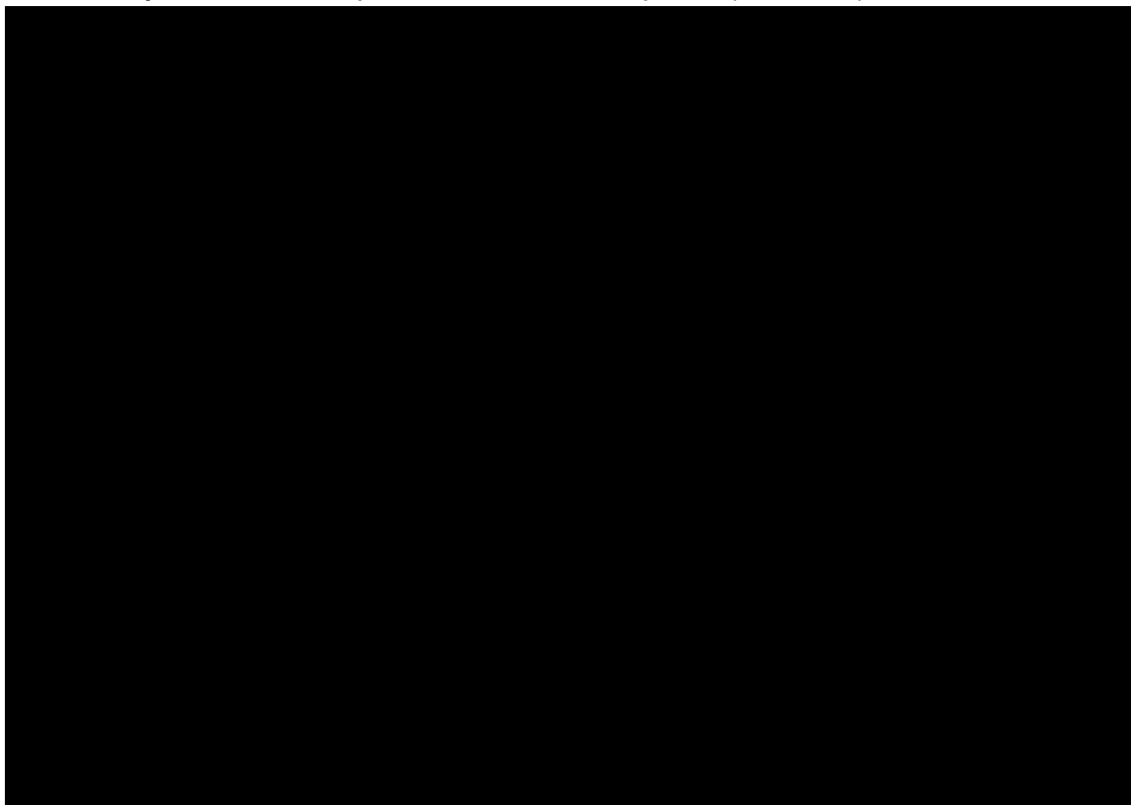


Tabela 32.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres leczenia
	ADA	PLC		
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████
██████████	██	██	██████████	██████████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,007561 (df = 1) P = 0,9307				GRADE: wysoki

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę adalimumabu

9.1.10. Zmiana wyniku SF-36 MCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 MCS analizowano w 2 z 3 prac porównujących adalimumab z placebo; w badaniu Gordon 2006 po 12 tygodniach oraz w badaniu Menter 2008 po 16 tygodniach. W obu pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść adalimumabu (Tabela 33).

Tabela 33.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA	PLC	Wartość p*	Jadad
██████████	██████	██	██	██████	██████

		N	M (SD)	N	M (SD)		

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w skali SF-36 MCS w grupie adalimumabu (WMD=4,98 [0,91; 9,06]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań (Rysunek 8, Tabela 34). W obu pracach adalimumab istotnie statystycznie poprawiał wynik SF-36 MCS, jednakże bezwzględna różnica (na korzyść adalimumabu) była większa w badaniu Gordon 2006.

Rysunek 8.

Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

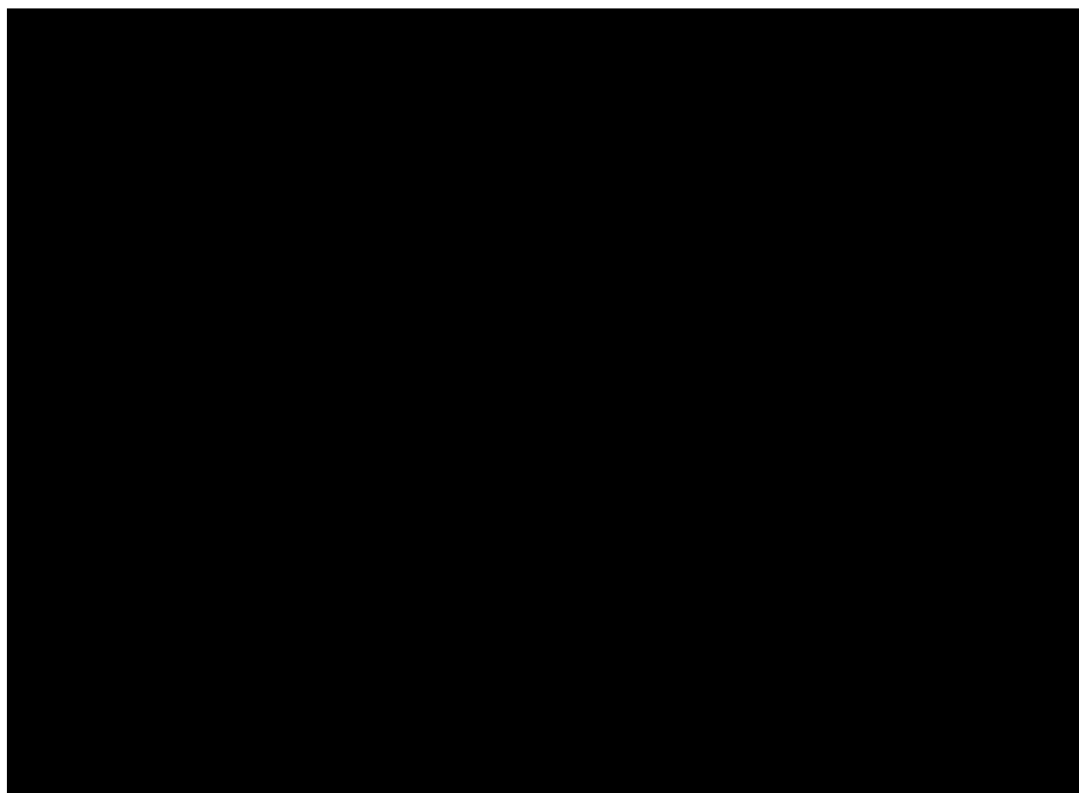


Tabela 34.

Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres leczenia
	ADA	PLC		

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres leczenia
██████████	██	██	██████████	██████████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,717574 (df = 1) P = 0,0992				GRADE: wysoki

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę adalimumabu

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

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo. W badaniach Gordon 2006, Saurat 2008 oraz Menter 2008 przedstawiono dane po 12 tygodniach, a w pracy Saurat 2008 dodatkowo po 16 tygodniach. W badaniu Gordon 2006 przedstawiono wyniki tylko w grupie adalimumabu, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z placebo oraz obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych. We wszystkich pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść adalimumabu (Tabela 35).

Tabela 35.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
	██████████	██████████	██████████	██████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
	██████████	██	██	██	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań (Saurat 2008, Menter 2008) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB=10,34 [4,52; 23,67]). NNT wynosi 1,77 [1,66; 1,89], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta”. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników badań; w obydwu pracach adalimumab istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej oceny „czysta” lub „prawie czysta” (Rysunek 9, Tabela 36).

Rysunek

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

9.

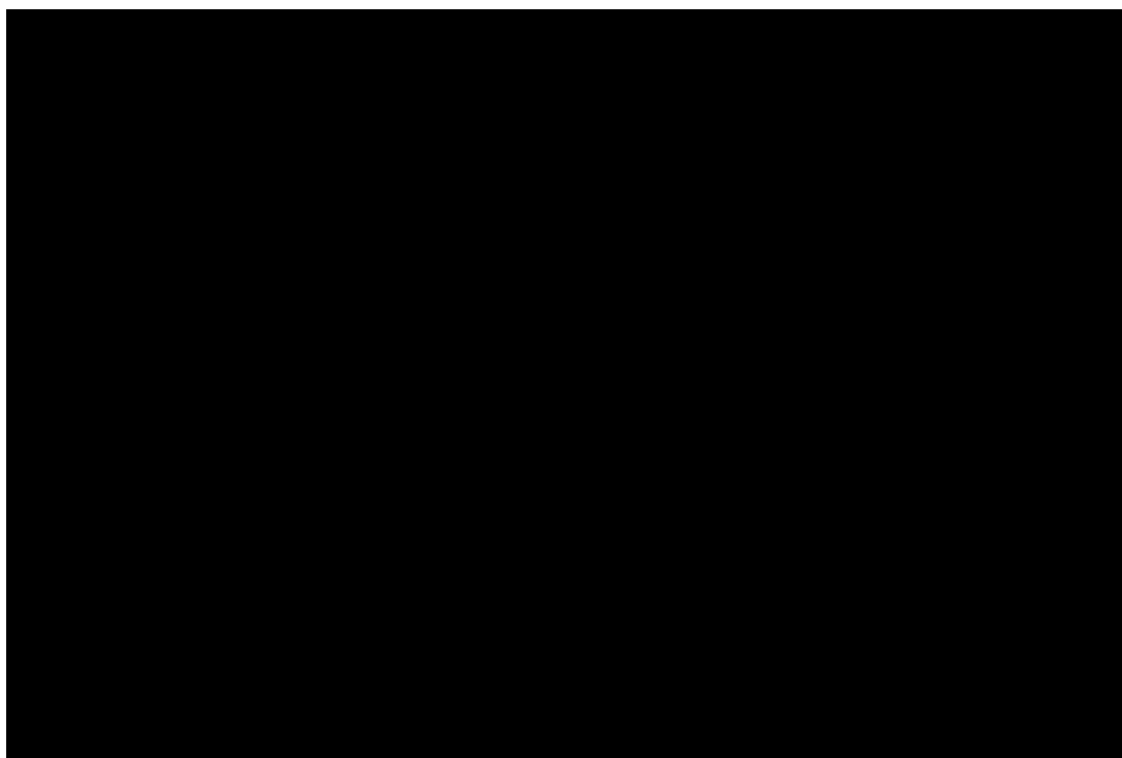


Tabela 36.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Test heterogeniczności: Cochran $Q = 3,419546$ ($df = 1$) $P = 0,0644$				GRADE: wysoki	

x- wynik badania niewłączony do metaanalizy

Analiza w podgrupach wykazała, że adalimumab istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PGA: „czysta” lub „prawie czysta” we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (Tabela 37).

Tabela 37.
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)

Kategoria	Podgrupa	Liczebność próby (liczba badań)	RB [CI _{95%}]	Heterogeniczność
██████████	██████████	██████	██████████	██████
	██████████	██████	██████████	██████
	██████████	██████	██████████	█

9.1.12. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” w skali PGA podano tylko w badaniu Menter 2008 (Tabela 38).

Tabela 38.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	█

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
 a – w badaniu podano, że PASI100 uzyskało <1% pacjentów, w niniejszej analizie przyjęto, że 3 pacjentów (0,75% pacjentów)

W pracy Menter 2008 po 12 tygodniach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RB=21,19 [7,21; 62,81]). NNT wynosi 6,57 [5,56; 7,93], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ogólną ocenę „czysta” (Tabela 39).

Tabela 39.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
GRADE: wysoki				

9.1.13. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumabu z placebo po 12-16 tygodniach obserwacji (Tabela 40).

Tabela 40.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Punkty końcowe mierzalne		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających adalimumab w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 16 tygodni (Saurat 2008, Menter 2008) i 12 tygodni (Gordon 2006). W badaniach Saurat 2008 i Menter 2008 nie podano wyników dla 12 tygodni.

9.2.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Tabela 41). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 41.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo odnośnie występowania działań niepożądanych (RR=1,08 [0,99; 1,17]), jednakże różnica znajdowała się blisko granicy istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 10, Tabela 42).

Rysunek 10.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)



Tabela 42.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa-parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,084893 (df = 2) P = 0,1297				GRADE: wysoki	

9.2.2. Poważne działania niepożądane

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych raportowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo. W żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo (Tabela 43).

Tabela 43.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
a – przypadki: zapalenie trzustki i powiększenia torbieli jajnika,
b - kamień w moczowodzie.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a placebo odnośnie ryzyka występowania poważnych działań niepożądanych (RR=1,09 [0,49; 2,44]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 11, Tabela 44).

Rysunek 11.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

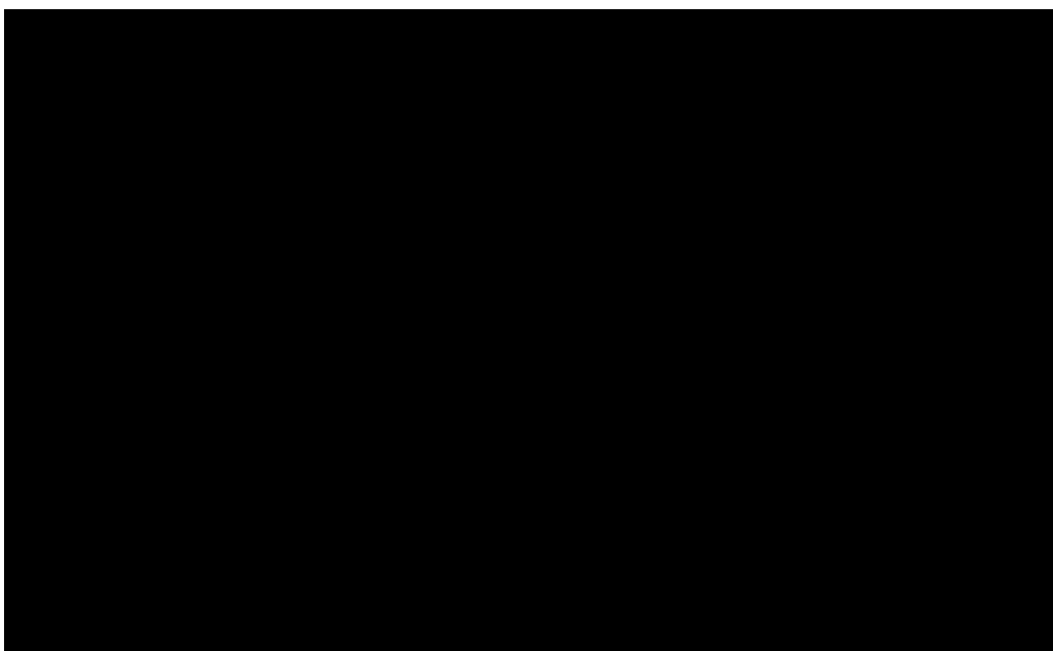


Tabela 44.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,204789 (df = 2) P = 0,9027				GRADE: średni	

9.2.3. Poważne infekcje

Wystąpienie poważnych infekcji raportowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Tabela 45).

Tabela 45.
Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

W dwóch badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008) nie odnotowano poważnych infekcji w żadnej z grup. W pracy Menter 2008 raportowano pojedyncze przypadki (ok. 1%), jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (RR=0,61 [0,18; 2,09]) (Tabela 46).

Tabela 46.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
██████████	██████████	██████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████	██████
██████████	██████████	██████████	██████████	██

GRADE: wysoki

9.2.4. Wycofanie z badania ogółem

Dane dotyczące wycofania z badania bez względu na przyczynę raportowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Tabela 47). W dwóch badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008) ryzyko przerwania terapii było porównywalne w obu grupach. W pracy Menter 2008 ryzyko to było znacząco niższe w grupie adalimumabu.

Tabela 47.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (RR=0,38 [0,25; 0,57]). NNT wynosi 15,89 [10,84;

29,75], co oznacza, że stosując u 16 pacjentów adalimumab zamiast placebo przez 12-16 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 12, Tabela 48).

Rysunek 12.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

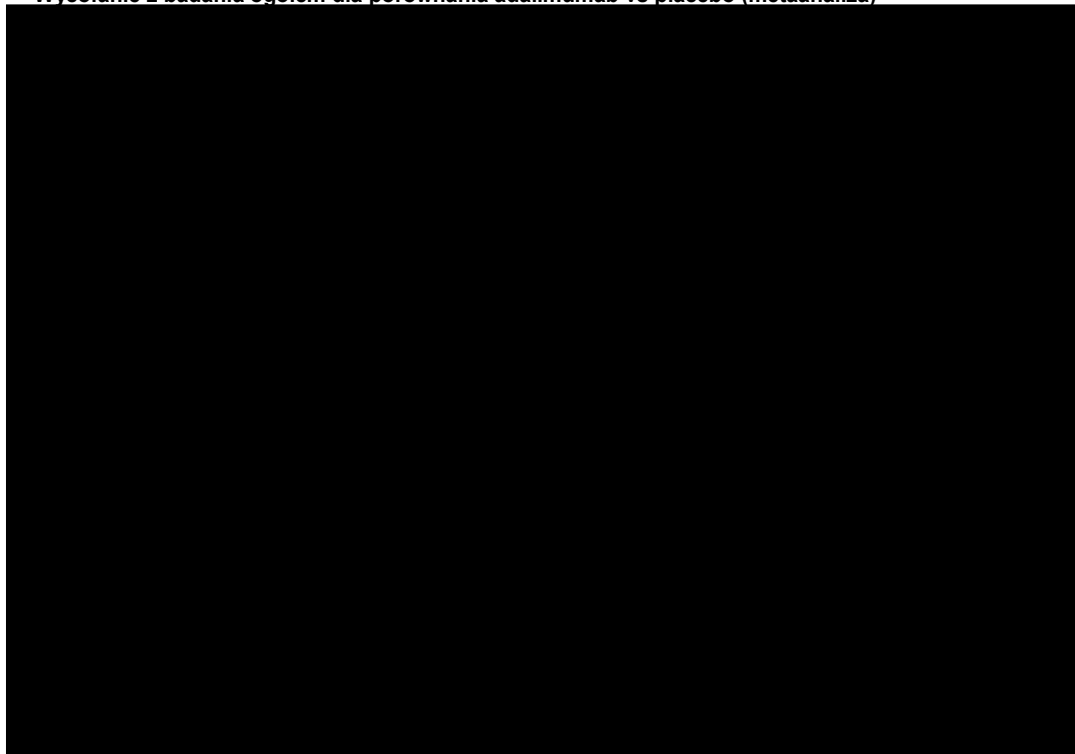


Tabela 48.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,40305 (df = 2) P = 0,4958				GRADE: wysoki	

9.2.5. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano we wszystkich 3 pracach porównujących adalimumab z placebo (Tabela 49). W żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 49.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
██████████	██████████	██████████	██████████	██████	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██████████	██████████	██	██

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
a - wzrost koncentracji aminotransferazy,
b - wzrost koncentracji enzymów wątrobowych.

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12-16 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,92 [0,43; 1,98]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 13, Tabela 50).

Rysunek 13.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)

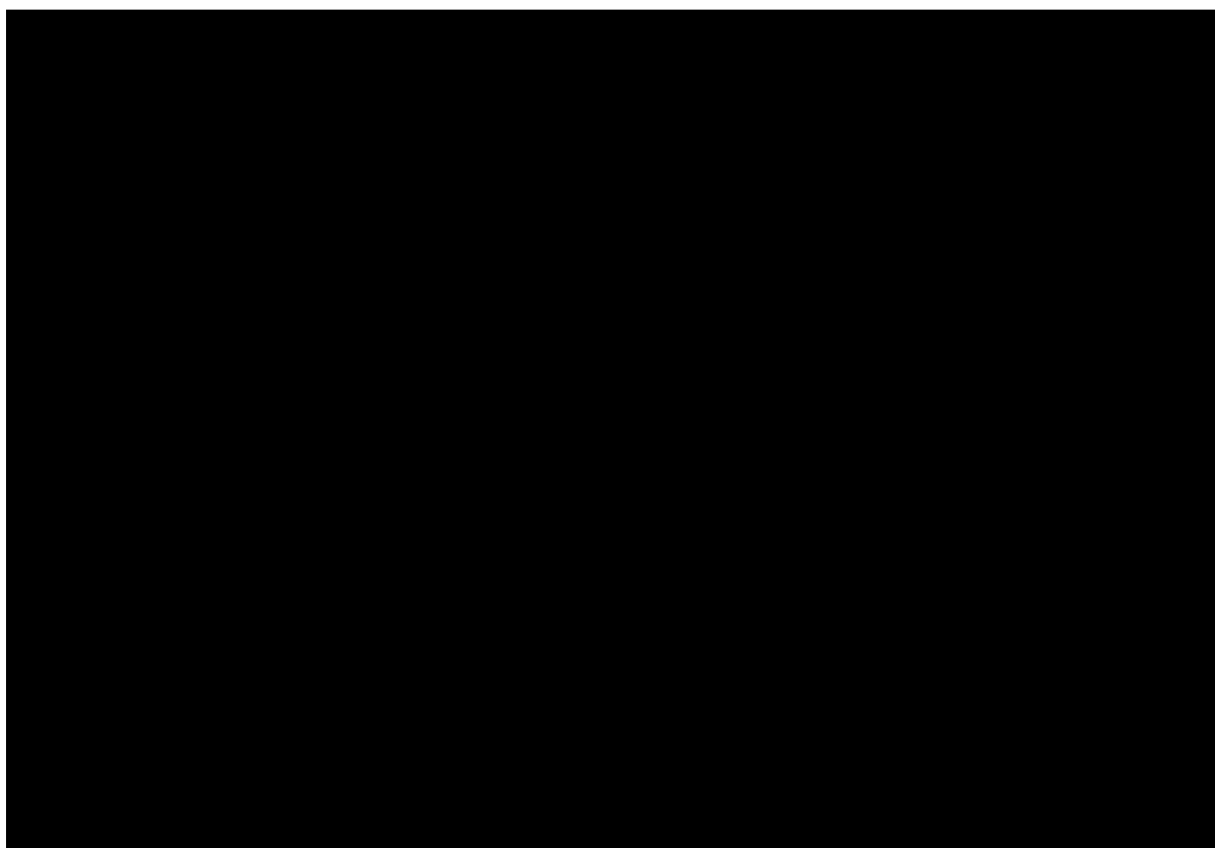


Tabela 50.

Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
██████████	██████████	██████████	██████████	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,803761 (df = 2) P = 0,6691				GRADE: średni	

9.2.6. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu z placebo po 12-16 tygodniach obserwacji (Tabela 51).

Tabela 51.

Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
██████████	██████████	█
██████████	██████████	█
██████████	██████████	█
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█

9.3. Analiza skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki porównania etanerceptu z placebo po 12 tygodniach leczenia na podstawie wyników 8 badań. Analizę przeprowadzono w podziale ze względu na dawkę leku: 50 mg/tydzień (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005) oraz 100 mg/tydzień (Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011).

9.3.1. Zgony

Występowanie zgonów analizowano w 5 z 8 prac porównujących etanercept z placebo (Kerkhof 2008, Tying 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W badaniach tych nie odnotowano zgonów w okresie 12 tygodni. (Tabela 52).

Tabela 52.
Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Jadad
ETA 50 mg/tydzień				
Gottlieb 2003	12 tygodni	bd/57 (bd)	bd/55 (bd)	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	0/96 (0%)	0/46 (0%)	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	bd/162 (bd)	bd/166 (bd)	5/5
Papp 2005	12 tygodni	bd/196 (bd)	bd/193 (bd)	5/5
ETA 100 mg/tydzień				
Leonardi 2003	12 tygodni	bd/164 (bd)	bd/166 (bd)	5/5
Papp 2005	12 tygodni	bd/194 (bd)	bd/193 (bd)	5/5
Tying 2006	12 tygodni	0/311 (0%)	0/306 (0%)	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	0/62 (0%)	0/62 (0%)	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	0/141 (0%)	0/68 (0%)	4/5
Strober 2011	12 tygodni	0/139 (0%)	0/72 (0%)	4/5
GRADE: średni				

9.3.2. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich 8 pracach porównujących etanercept z placebo. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich badaniach (Tabela 53, Tabela 54, Tabela 55). Zaobserwowano również, że w grupach stosujących etanercept w dawce 100 mg/tydzień prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe niż w grupach otrzymujących etanercept 50 mg/tydzień (Tabela 53).

Tabela 53.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
---------	------------------	----------------	----------------	------------	-------

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	12 tygodni	17/57 (30%)	1/55 (2%)	<0,001	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	36/96 (38%)	1/46 (2%)	<0,0001	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	55/162 (34%)	6/166 (4%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	67/196 (34%)	6/193 (3%)	<0,0001	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Leonardi 2003	12 tygodni	81/164 (49%)	6/166 (4%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	96/194 (49%)	6/193 (3%)	<0,0001	5/5
Tyring 2006	12 tygodni	147/311 (47%)	15/306 (5%)	<0,0001	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	37/62 (59%)	3/62 (5%)	<0,0001	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	79/141 (56%)	5/68 (7%)	-	4/5
Strober 2011	12 tygodni	55/139 (40%)	5/72 (7%)	-	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (RB=11,31 [6,61; 19,34]), jak również dla etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RB=10,34 [7,61; 14,04]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 14, Rysunek 15).

NNT wynosi 3,22 [2,82; 3,76], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów etanercept w dawce 50 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75 (Tabela 54).

NNT wynosi 2,26 [2,10; 2,45], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75 (Tabela 55).

Rysunek 14.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

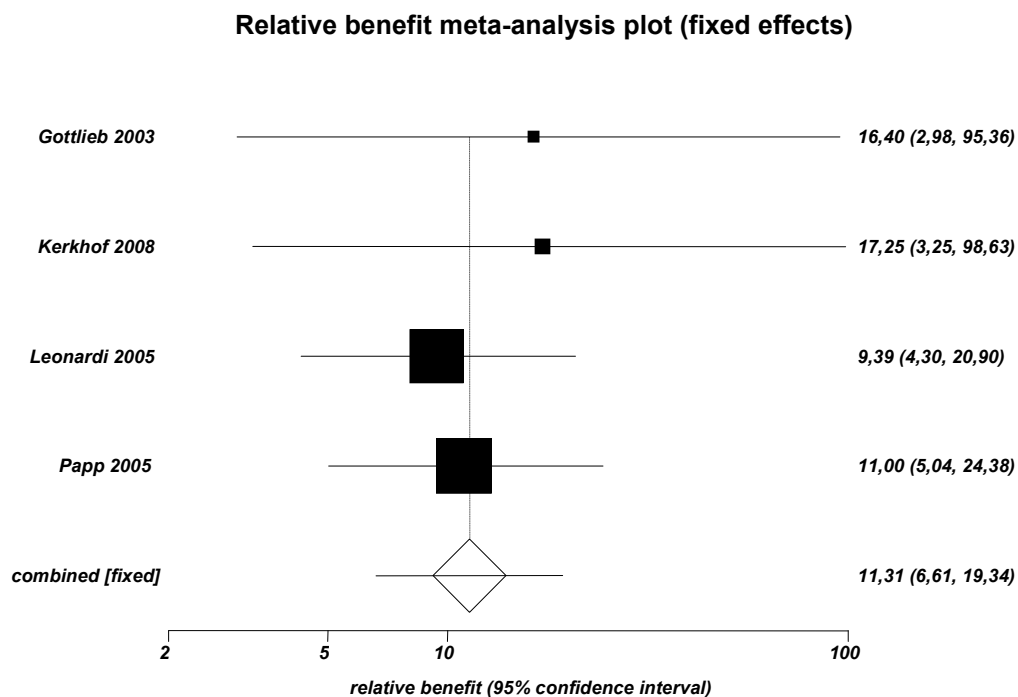


Tabela 54.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2003	12 tygodni	16,40 [2,98; 95,36]	0,28 [0,16; 0,41]	3,57 [2,43; 6,17]	7,10
Kerkhof 2008	12 tygodni	17,25 [3,25; 98,63]	0,35 [0,24; 0,46]	2,83 [2,18; 4,23]	9,43
Leonardi 2003	12 tygodni	9,39 [4,30; 20,90]	0,30 [0,23; 0,38]	3,30 [2,61; 4,41]	41,32
Papp 2005	12 tygodni	11,00 [5,04; 24,38]	0,31 [0,24; 0,38]	3,22 [2,61; 4,14]	42,15
Wynik metaanalizy	12 tygodni	11,31 [6,61; 19,34]	0,31 [0,27; 0,35]	3,22 [2,82; 3,76]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,518256 (df = 3) P = 0,9149				GRADE: wysoki	

Rysunek 15.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

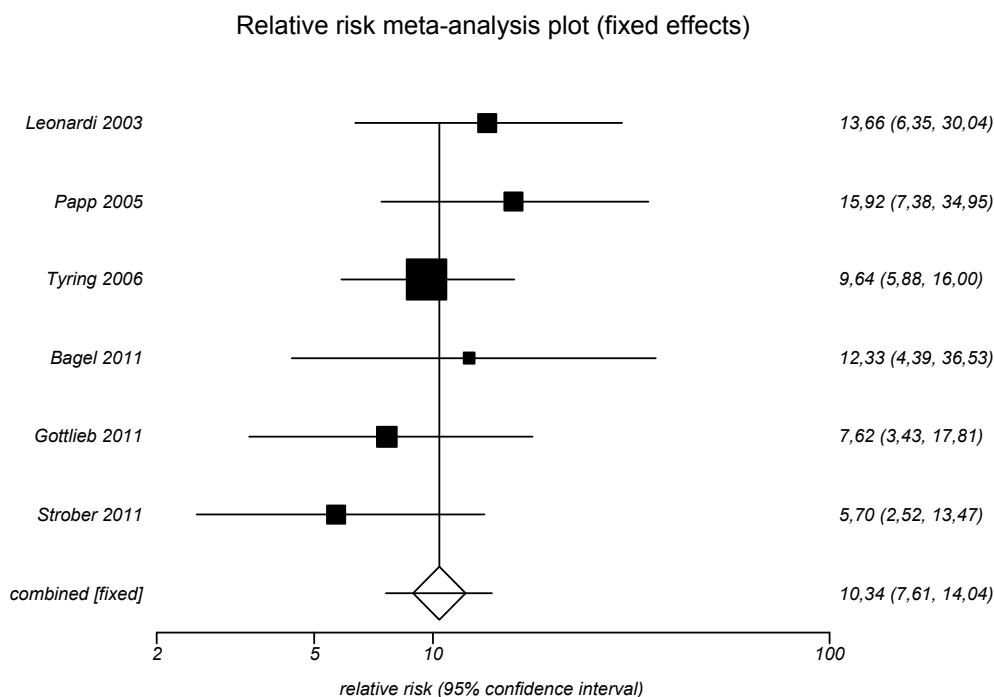


Tabela 55.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2003	12 tygodni	13,66 [6,35; 30,04]	0,46 [0,38; 0,54]	2,18 [1,86; 2,67]	13,73
Papp 2005	12 tygodni	15,92 [7,38; 34,95]	0,46 [0,39; 0,54]	2,16 [1,86; 2,57]	13,85
Tyring 2006	12 tygodni	9,64 [5,88; 16,00]	0,42 [0,36; 0,48]	2,36 [2,07; 2,76]	34,81
Bagel 2011	12 tygodni	12,33 [4,39; 36,53]	0,55 [0,41; 0,67]	1,82 [1,49; 2,46]	6,91
Gottlieb 2011	12 tygodni	7,62 [3,43; 17,81]	0,49 [0,37; 0,58]	2,05 [1,72; 2,69]	15,53
Strober 2011	12 tygodni	5,70 [2,52; 13,47]	0,33 [0,22; 0,42]	3,07 [2,37; 4,61]	15,17
Wynik metaanalizy	12 tygodni	10,34 [7,61; 14,04]	0,44 [0,41; 0,48]	2,26 [2,10; 2,45]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,038947 (df = 5) P = 0,5438				GRADE: wysoki	

9.3.3. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 6 pracach porównujących etanercept z placebo. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich badaniach.

Zaobserwowano również, że w grupach stosujących etanercept w dawce 100 mg/tydzień prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było nieznacznie wyższe niż w grupach otrzymujących etanercept 50 mg/tydzień (Tabela 56).

Tabela 56.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	12 tygodni	40/57 (70%)	6/55 (11%)	<0,001	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	66/96 (69%)	4/46 (9%)	<0,0001	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	94/162 (58%)	24/166 (14%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	126/196 (64%)	18/193 (9%)	<0,0001	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Leonardi 2003	12 tygodni	121/164 (74%)	24/166 (14%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	150/194 (77%)	18/193 (9%)	<0,0001	5/5
Tyring 2006	12 tygodni	229/311 (74%)	43/306 (14%)	<0,0001	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	53/62 (85%)	4/62 (7%)	<0,0001	5/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI50 jest istotnie statystycznie większe zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (RB=5,66 [4,33; 7,41]), jak również dla etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RB=6,37 [4,62; 8,78]). (Rysunek 16, Rysunek 17) Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań w przypadku dawki 100 mg/tydzień, która mogła wynikać z mniejszej liczby próby badania Bagel 2011..

NNT wynosi 1,92 [1,74; 2,12], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów etanercept w dawce 50 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50 (Tabela 57).

NNT wynosi 1,52 [1,35; 1,73], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50 (Tabela 58).

Rysunek 16.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

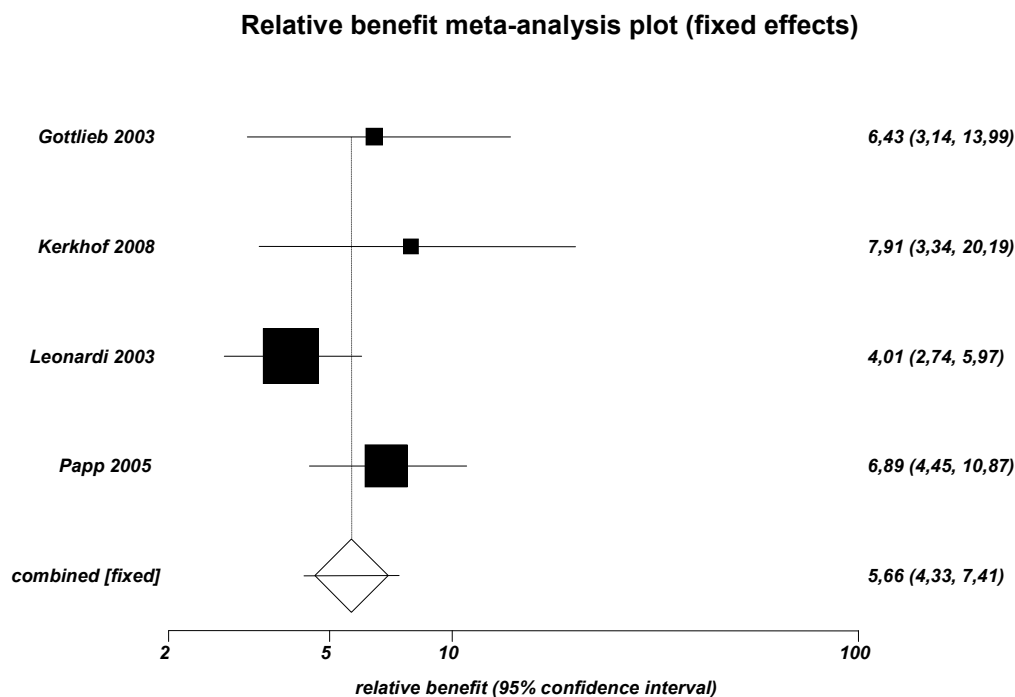


Tabela 57.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2003	12 tygodni	6,43 [3,14; 13,99]	0,59 [0,43; 0,72]	1,69 [1,39; 2,32]	11,44
Kerkhof 2008	12 tygodni	7,91 [3,34; 20,19]	0,60 [0,46; 0,71]	1,67 [1,41; 2,20]	10,14
Leonardi 2003	12 tygodni	4,01 [2,74; 5,97]	0,44 [0,34; 0,52]	2,30 [1,91; 2,95]	44,43
Papp 2005	12 tygodni	6,89 [4,45; 10,87]	0,55 [0,47; 0,62]	1,82 [1,60; 2,14]	33,99
Wynik metaanalizy	12 tygodni	5,66 [4,33; 7,41]	0,52 [0,47; 0,57]	1,92 [1,74; 2,12]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,264535 (df = 3) P = 0,2343				GRADE: wysoki	

Rysunek 17.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

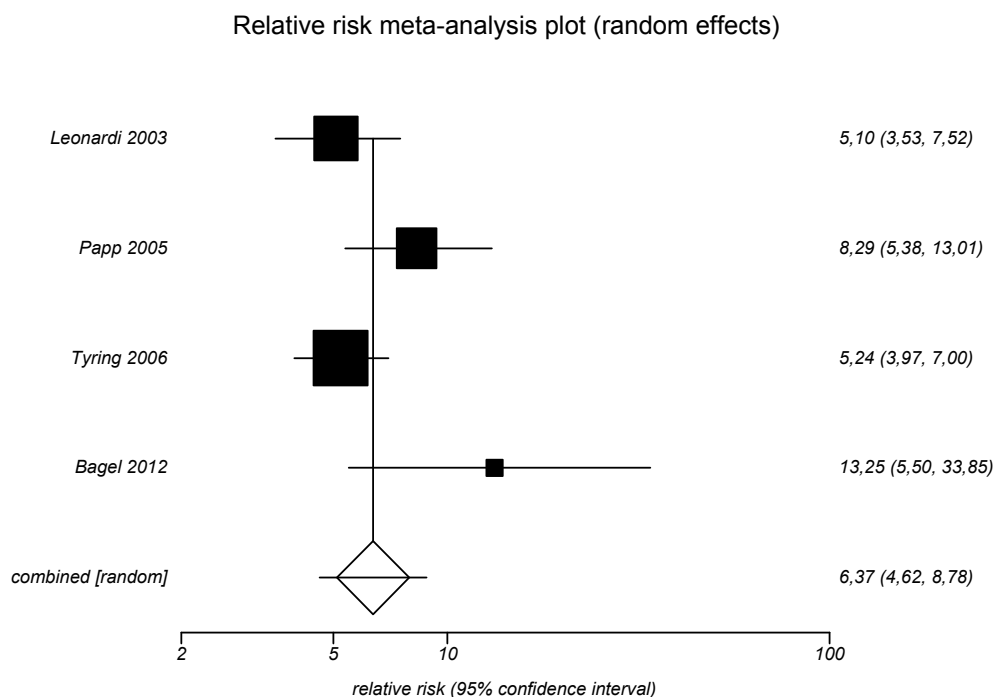


Tabela 58.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2003	12 tygodni	5,10 [3,53; 7,52]	0,59 [0,50; 0,67]	1,69 [1,49; 2,00]	29,37
Papp 2005	12 tygodni	8,29 [5,38; 13,01]	0,68 [0,60; 0,75]	1,47 [1,34; 1,66]	25,45
Tyring 2006	12 tygodni	5,24 [3,97; 7,00]	0,60 [0,53; 0,66]	1,68 [1,53; 1,89]	35,93
Bagel 2011	12 tygodni	13,25 [5,50; 33,85]	0,79 [0,66; 0,88]	1,27 [1,14; 1,52]	9,25
Wynik metaanalizy	12 tygodni	6,37 [4,62; 8,78]	0,66 [0,58; 0,74]	1,52 [1,35; 1,73]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,37818(df = 3) P = 0,0946				GRADE: wysoki	

9.3.4. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano we wszystkich 8 pracach porównujących etanercept z placebo. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu we wszystkich badaniach (Tabela 59, Tabela 60, Tabela 61). Zaobserwowano również, że w grupach stosujących etanercept w dawce 100 mg/tydzień prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe niż w grupach otrzymujących etanercept 50 mg/tydzień (Tabela 59).

Tabela 59.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	12 tygodni	6/57 (11%) ^a	0/55 (0%)	0,03	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	13/96 (14%)	1/46 (2%)	<0,05	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	19/162 (12%)	1/166 (1%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	21/196 (11%)	1/193 (1%)	<0,0001	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Leonardi 2003	12 tygodni	36/164 (22%)	1/166 (1%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	40/194 (21%)	1/193 (1%)	<0,0001	5/5
Tyring 2006	12 tygodni	65/311 (21%)	4/306 (1%)	<0,0001	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	16/62 (25%)	1/62 (2%)	<0,0001	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	32/141 (23%)	1/68 (1%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	19/139 (14%)	3/72 (4%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
a – wyniki odczytano z wykresu.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 jest istotnie statystycznie większe zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (RB=14,10 [4,95; 40,17]), jak również dla etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RB=15,44 [8,61; 27,67]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 18, Rysunek 19).

NNT wynosi 9,43 [7,41; 12,99], co oznacza, że stosując u 10 pacjentów etanercept w dawce 50 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90 (Tabela 60).

NNT wynosi 5,14 [4,52;5,96], co oznacza, że stosując u 6 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90 (Tabela 61).

Rysunek 18.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

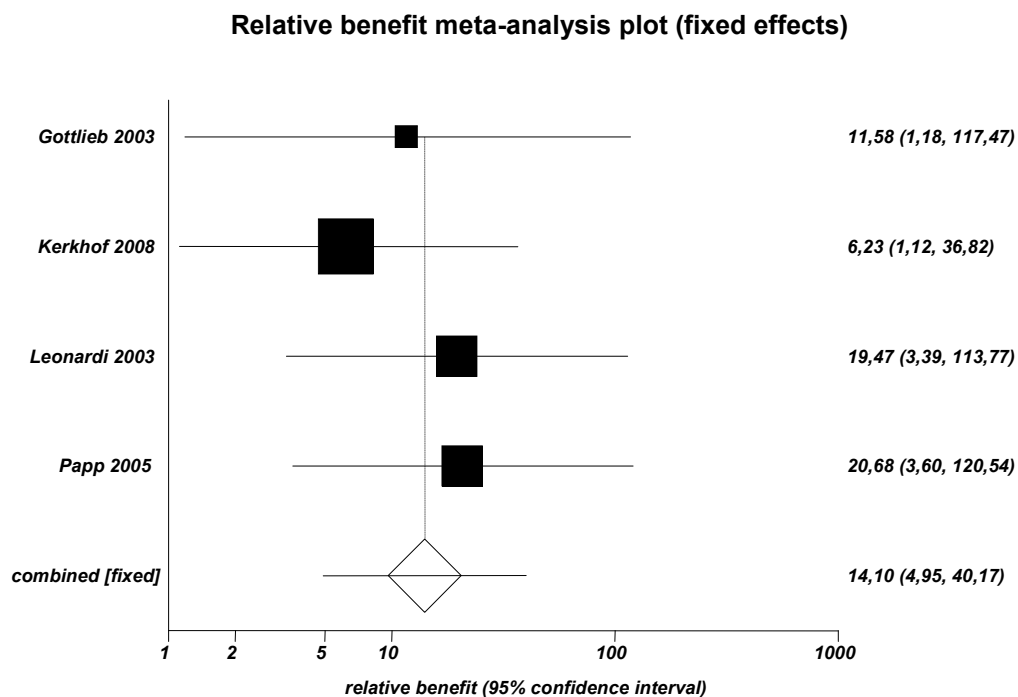


Tabela 60.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2003	12 tygodni	11,58 [1,18; 117,47]	0,10 [0,04; 0,21]	10,40 [4,72; 27,71]	13,20
Kerkhof 2008	12 tygodni	6,23 [1,12; 36,82]	0,11 [0,01; 0,20]	8,80 [4,97; 84,56]	35,06
Leonardi 2003	12 tygodni	19,47 [3,39; 113,77]	0,11 [0,07; 0,17]	8,99 [5,86; 15,05]	25,61
Papp 2005	12 tygodni	20,68 [3,60; 120,54]	0,10 [0,06; 0,15]	9,81 [6,50; 15,94]	26,13
Wynik metaanalizy	12 tygodni	14,10 [4,95; 40,17]	0,11 [0,08; 0,14]	9,43 [7,41; 12,99]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,89846 (df = 3) P = 0,8258				GRADE: wysoki	

Rysunek 19.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

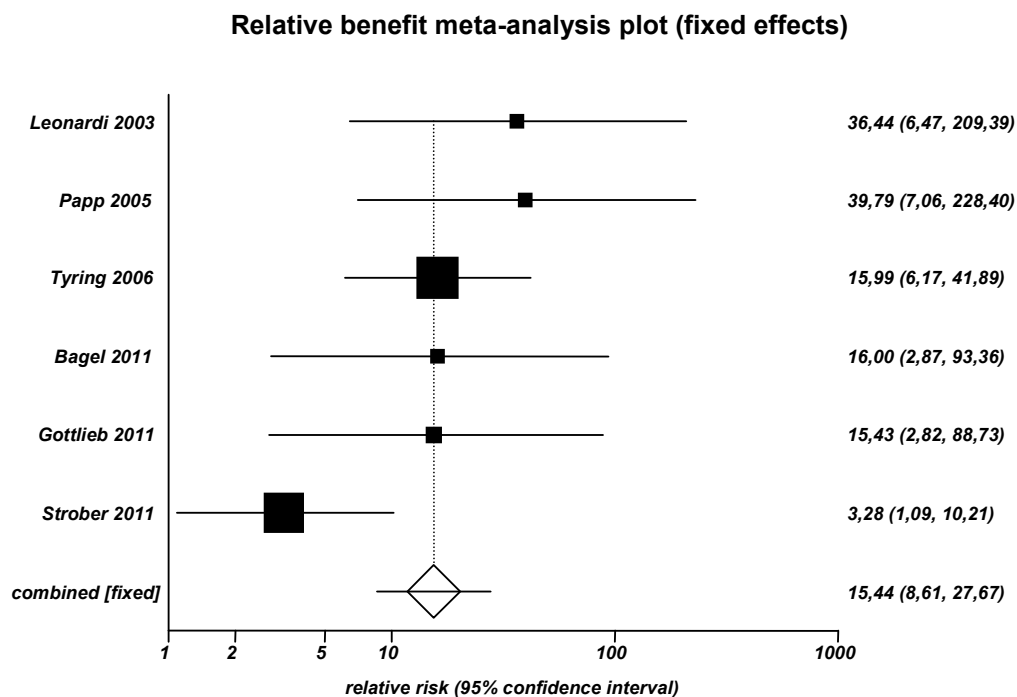


Tabela 61.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2003	12 tygodni	36,44 [6,47; 209,39]	0,21 [0,16; 0,28]	4,68 [3,53; 6,46]	8,06
Papp 2005	12 tygodni	39,79 [7,06; 228,40]	0,20 [0,15; 0,26]	4,98 [3,79; 6,75]	8,13
Tyring 2006	12 tygodni	15,99 [6,17; 41,89]	0,20 [0,15; 0,25]	5,10 [4,07; 6,60]	32,70
Bagel 2011	12 tygodni	16,00 [2,87; 93,36]	0,24 [0,14; 0,37]	4,13 [2,73; 7,35]	8,11
Gottlieb 2011	12 tygodni	15,43 [2,82; 88,73]	0,21 [0,13; 0,29]	4,71 [3,43; 7,58]	10,94
Strober 2011	12 tygodni	3,28 [1,09; 10,21]	0,095 [0,01; 0,17]	10,52 [5,88; 103,95]	32,05
Wynik metaanalizy	12 tygodni	15,44 [8,61; 27,67]	0,19 [0,17; 0,22]	5,14 [4,52; 5,96]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,190389 (df = 5) P = 0,1461				GRADE: wysoki	

9.3.5. Odpowiedź PASI100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w 2 pracach porównujących etanercept 100 mg z placebo (Tabela 62). Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI100 jest istotnie statystycznie większe dla

etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RB=8,97 [1,21; 66,61]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 63).

NNT wynosi 15,59 [10,33; 31,78], co oznacza, że stosując u 16 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI100 (Rysunek 20, Tabela 63)

Tabela 62.
Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 100 mg/tydzień					
Gottlieb 2011	12 tygodni	10/141 (7%)	0/68 (0%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	8/139 (6%)	0/72 (0%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych.

Rysunek 20.
Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

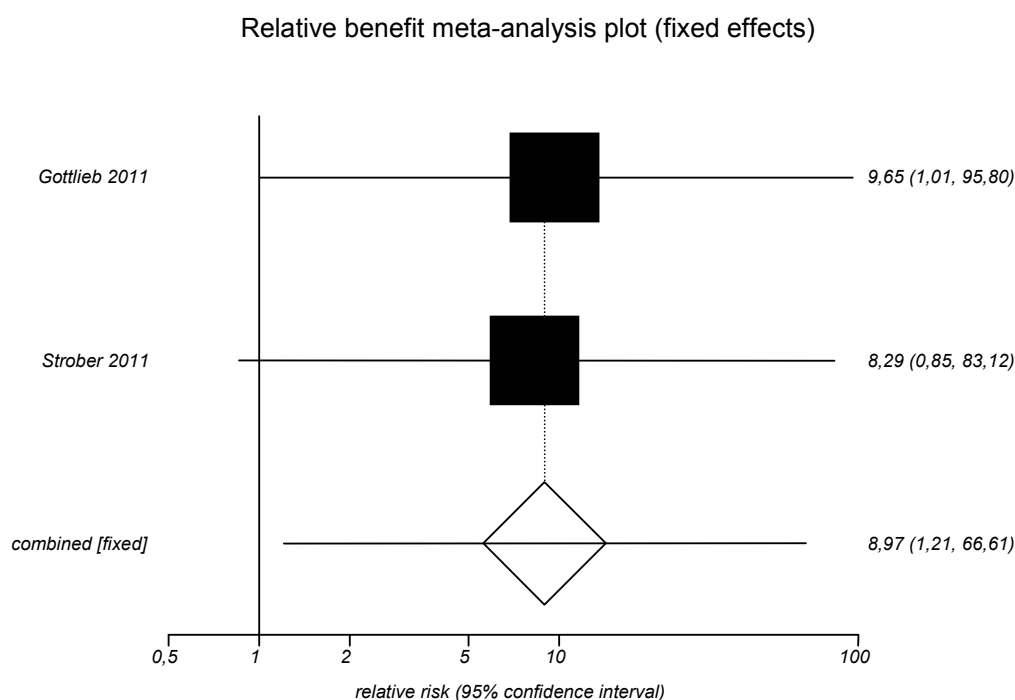


Tabela 63.
Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2011	12 tygodni	9,65 [1,01; 95,80]	0,07 [0,02; 0,13]	14,10 [7,95; 62,57]	50,60

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Strober 2011	12 tygodni	8,29 [0,85; 83,12]	0,06 [0,01; 0,11]	17,37 [9,12; 176,12]	49,40
Wynik metaanalizy	12 tygodni	8,97 [1,21; 66,61]	0,06 [0,03; 0,10]	15,59 [10,33; 31,78]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,005513 (df = 1) P = 0,9408				GRADE: wysoki	

9.3.6. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI analizowano w 4 z 8 prac porównujących etanercept z placebo (Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Bagel 2011).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w grupie etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. nasilenie zmian skórnych w skali PASI było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo (WMD=38,62 [38,04; 39,19]) (Rysunek 21, Tabela 64).

Rysunek 21.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

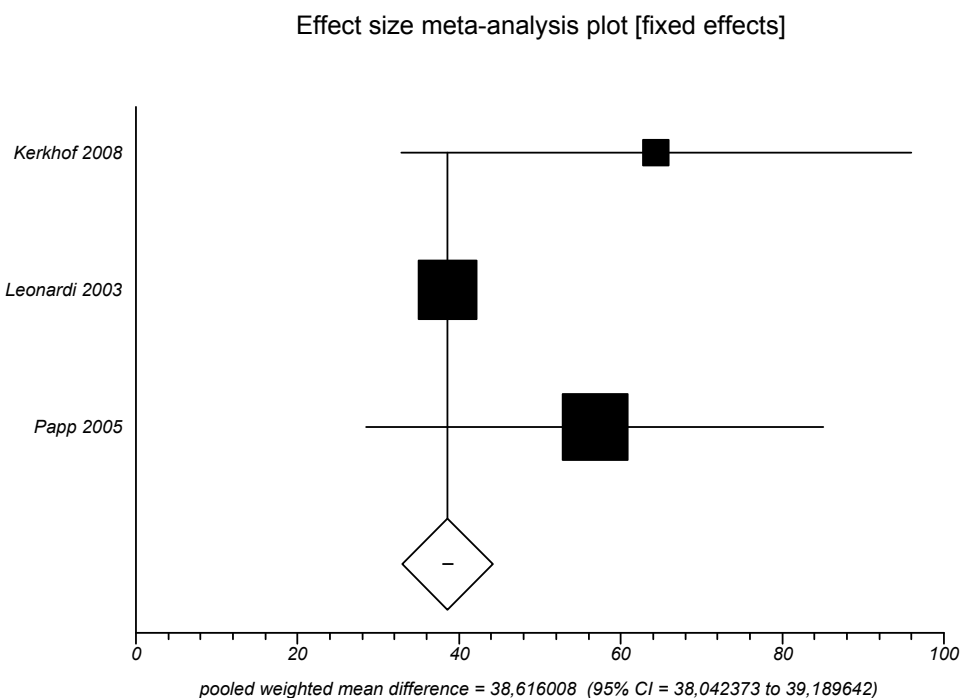


Tabela 64.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^b	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Kerkhof 2008	12 tygodni	96	55,4 (89,7) ^a	46	-9,4 (89,7) ^a	<0,0001	64,40 [32,87; 95,93]	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	162	52,6 (2,7)	166	14,0 (2,6)	<0,001	38,60 [38,03; 39,17]	5/5
Papp 2005	12 tygodni	196	57 (142,5) ^a	193	0,2 (142,5) ^a	<0,0001	56,80 [28,48; 85,12]	5/5
Wynik metaanalizy	12 tygodni	454	nd	405	nd	nd	38,62 [38,04; 39,19]	nd
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,156014 (df = 2) P = 0,1252							GRADE: wysoki	

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

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

b - wartości dodatnie wskazują na przewagę etanerceptu.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w grupie etanerceptu w dawce 100 mg/tydz. nasilenie zmian skórnych w skali PASI było również istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo (WMD=50,21 [49,67; 50,75]).(Rysunek 22, Tabela 65).

Rysunek 22.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

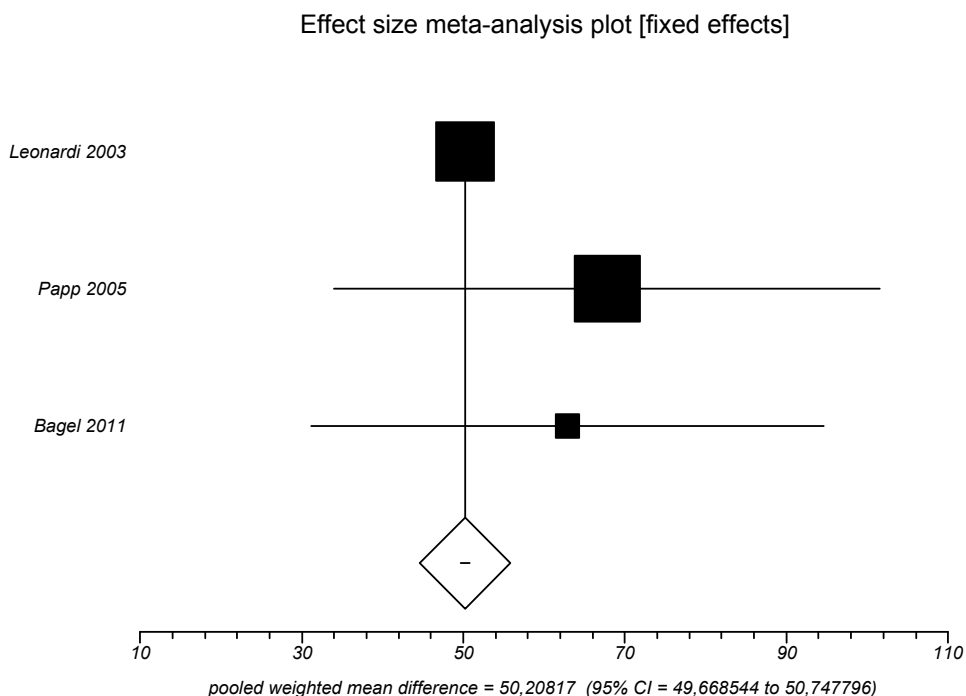


Tabela 65.
Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^b	Jada d
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Leonardi 2003	12 tygodni	164	64,2 (2,4)	166	14,0 (2,6)	<0,001	50,20 [49,66; 50,74]	5/5
Papp 2005	12 tygodni	194	68 (169,6) ^a	193	0,2 (169,6) ^a	<0,0001	67,80 [34,01; 101,59]	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	62	73,9 (90,02) ^a	62	11,0 (90,02) ^a	<0,0001	62,9 [31,21; 94,59]	5/5
Wynik metaanalizy	12 tygodni	358	nd	359	nd	nd	50,21 [49,67; 50,75]	nd
<i>Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,658017 (df = 2) P = 0,4365</i>							GRADE: wysoki	

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

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

b - wartości dodatnie wskazują na przewagę etanerceptu.

9.3.7. Względna zmiana wyniku DLQI

Względną zmianę jakości życia w skali DLQI analizowano we wszystkich pracach porównujących etanercept z placebo (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Tying 2006, Papp 2005). Ponadto w jednym badaniu (Kerkhof 2008) raportowano bezwzględną zmianę DLQI (Tabela 67). We wszystkich badaniach stwierdzono, że w grupie etanerceptu po 12 tygodniach leczenia jakość życia w skali DLQI była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w grupie etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. poprawa jakości życia w skali DLQI była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (WMD=39,98 [39,04; 40,91]) (Rysunek 23, Tabela 66).

Rysunek 23.
Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

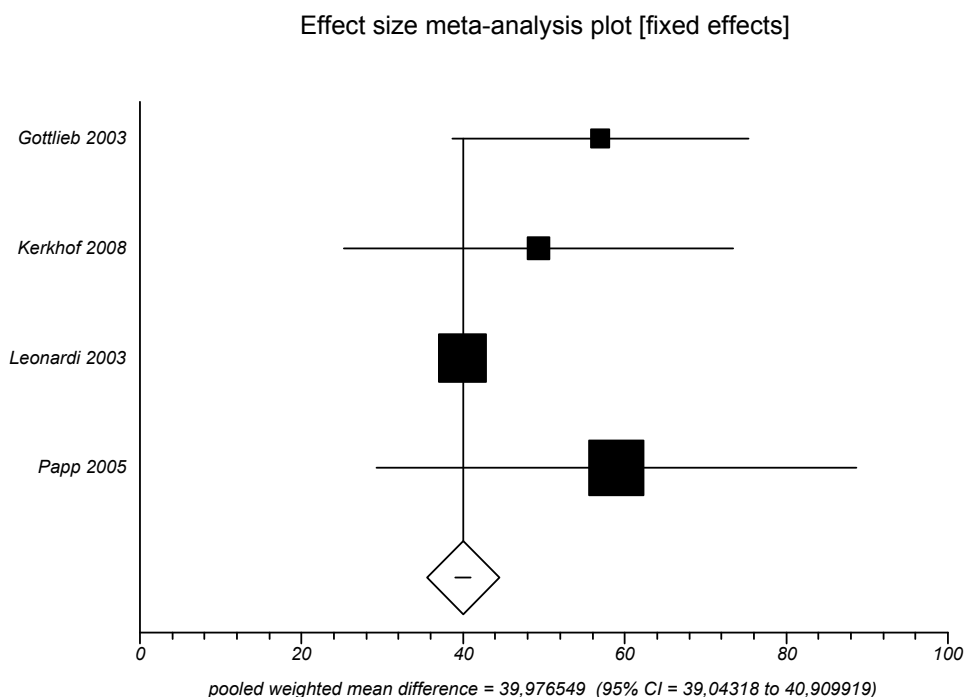


Tabela 66.
Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^c	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Gottlieb 2003	24 tygodnie	57	64 (37,7) ^a	55	7 (59,3) ^a	<0,001	57,0 [38,66; 75,34]	5/5
Kerkhof 2008 ^d	12 tygodni	96	54,5 (68,6) ^b	46	5,2 (68,6) ^b	<0,0001	49,30 [25,19; 73,41]	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	162	50,8 (3,8)	166	10,9 (4,8)	<0,001	39,90 [38,96; 40,84]	5/5
Papp 2005	12 tygodni	194	65,0 (149,2) ^b	193	6,0 (149,2) ^b	<0,0001	59,0 [29,27; 88,73]	5/5
Wynik metaanalizy	12 tygodni	509	nd	461	nd	nd	39,98 [39,04; 40,91]	nd
Test heterogeniczności: Cochran Q =5,433885 (df = 3) P = 0,1426							GRADE: wysoki	

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

a - wartość SD obliczono na podstawie SE

b - wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p),

c - wartości dodatnie wskazują na przewagę etanerceptu

Tabela 67.
Bezwzględna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI]	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Kerhof 2008	12 tygodni	96	-7,4 (8,89)	46	-1,2 (8,89)	<0,0001	-6,2 [-9,32; 3,08]	4/5
GRADE: wysoki								

* - wartość p wyekstrahowana z badania klinicznego,

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

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w grupie etanerceptu w dawce 100 mg/tydz. poprawa jakości życia w skali DLQI była również istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (WMD=50,11 [49,13; 51,09]) (Rysunek 24, Tabela 68).

Rysunek 24.
Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

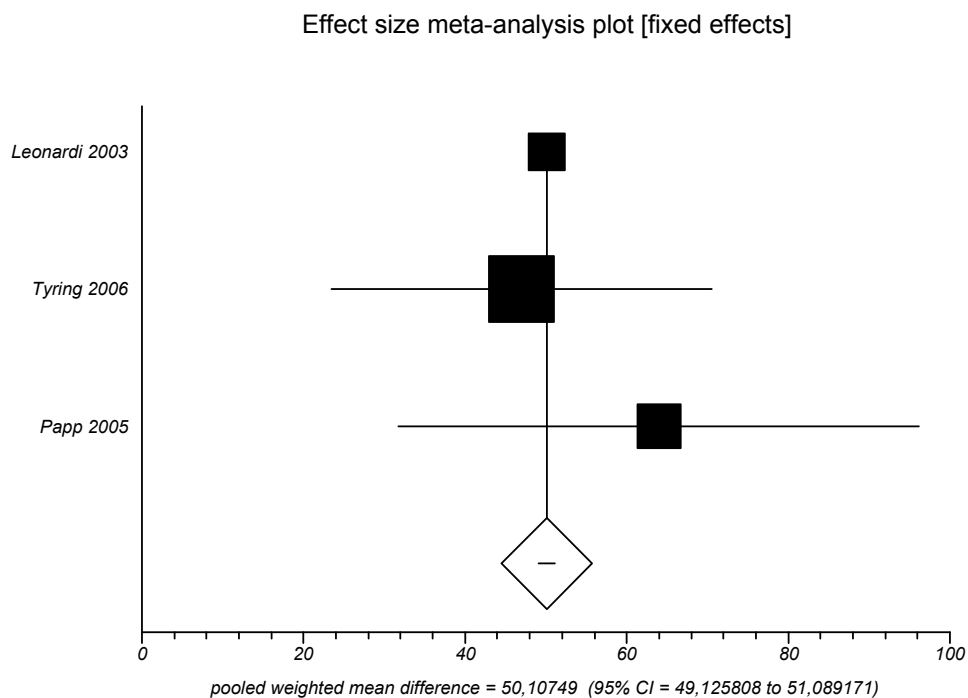


Tabela 68.
Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^b	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Leonardi 2003	12 tygodni	164	61,0 (4,3)	166	10,9 (4,8)	<0,001	50,10 [49,12; 51,08]	5/5
Tying 2006	12 tygodni	311	69,1 (149,2) ^a	307	22,1 (149,2) ^a	<0,0001	47,00 [23,47; 70,53]	5/5

Badanie	Okres obserwacji	ETA		PLC		Wartość p*	MD [95%CI] ^b	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Papp 2005	12 tygodni	194	70,0 (161,8) ^a	193	6 (161,8) ^a	<0,0001	64,0 [31,76; 96,24]	5/5
Wynik metaanalizy	12 tygodni	669	nd	666	nd	nd	50,11 [49,13; 51,09]	nd
<i>Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,780509 (df = 2) P = 0,6769</i>							GRADE: wysoki	

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

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

b - wartości dodatnie wskazują na przewagę etanerceptu.

9.3.8. Zmiana wyniku SF-36 PCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 PCS analizowano w jednej pracy włączonej do analizy porównującej etanercept z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Papp 2005). Stwierdzono znamienne różnice na korzyść etanerceptu zarówno w dawce 50 mg/tydz. jak i 100 mg/tydz. (Tabela 69).

Tabela 69.

Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M	N	M		
50 mg/tydz.							
Papp 2005	12 tygodni	194	3,3	193	0,8	<0,01	5/5
100 mg/tydz.							
Papp 2005	12 tygodni	194	3,9	193	0,8	<0,01	5/5
GRADE: wysoki							

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

9.3.9. Zmiana wyniku SF-36 MCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 MCS analizowano w jednej pracy włączonej do analizy porównującej etanercept z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Papp 2005). Stwierdzono znamienne różnice na korzyść etanerceptu zarówno w dawce 50 mg/tydz. jak i 100 mg/tydz (Tabela 70).

Tabela 70.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ADA		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M	N	M		
50 mg							
Papp 2005	12 tygodni	194	2,5	193	0,4	<0,01	5/5
100 mg							
Papp 2005	12 tygodni	194	3,4	193	0,4	<0,01	5/5
GRADE: wysoki							

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

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

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano w 6 z 8 prac porównujących etanercept z placebo (Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu (Tabela 71, Tabela 72, Tabela 73). W grupach stosujących etanercept w dawce 100 mg/tydzień prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe niż w grupach leczonych etanerceptem 50 mg/tydzień, za wyjątkiem badań Gottlieb 2011 i Strober 2011.

Tabela 71.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Kerkhof 2008	12 tygodni	37/96 (39%)	2/46 (4%)	<0,0001	4/5
Leonardi 2003	12 tygodni	55/162 (34%)	8/166 (5%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	77/196 (39%)	7/193 (4%)	<0,00001	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Leonardi 2003	12 tygodni	81/164 (49%)	8/166 (5%)	<0,001	5/5
Papp 2005	12 tygodni	111/194 (57%)	7/193 (4%)	<0,0001	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	33/62 (54%)	3/62 (5%)	<0,0001	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	56/141 (40%)	2/68 (3%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	41/139 (29%)	3/72 (4%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania oceny „czysta” lub „prawie czysta” jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (RB=8,84 [5,44; 14,34]), jak również dla etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RB=11,76 [7,82; 17,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 25, Rysunek 26).

NNT wynosi 3,04 [2,65; 3,57], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów etanercept w dawce 50 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę „czysta” lub „prawie czysta” (Tabela 72).

NNT wynosi 2,29 [2,10; 2,53], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę „czysta” lub „prawie czysta” (Tabela 73).

Rysunek 25.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

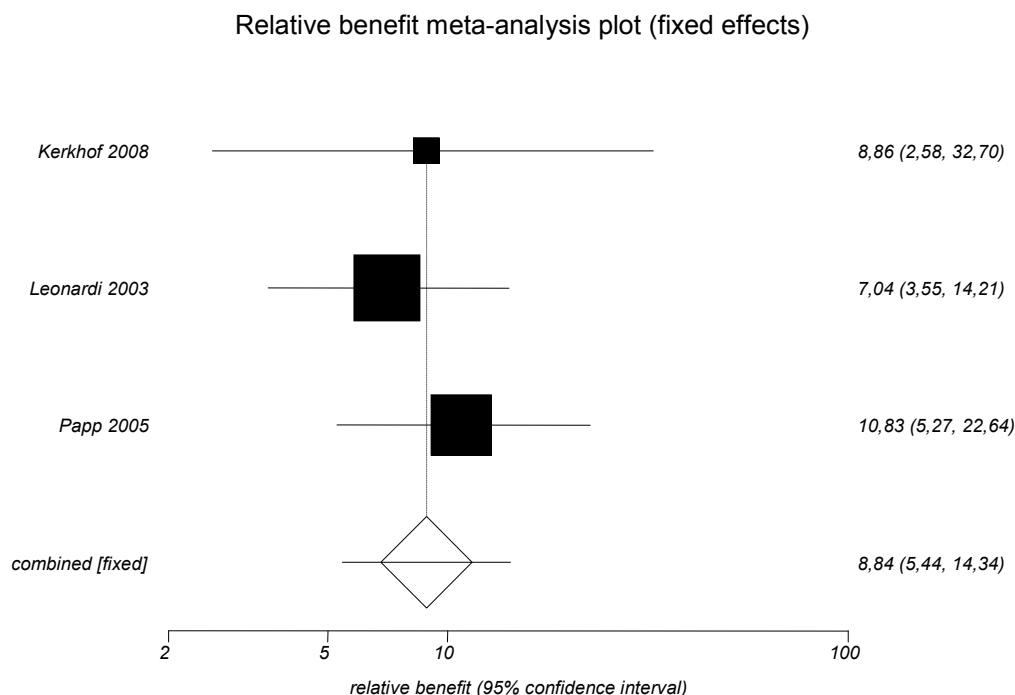


Tabela 72.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Kerkhof 2008	12 tygodni	8,86 [2,58; 32,70]	0,34 [0,21; 0,45]	2,92 [2,21; 4,69]	15,31
Leonardi 2003	12 tygodni	7,04 [3,55; 14,21]	0,29 [0,21; 0,37]	3,43 [2,68; 4,71]	44,75
Papp 2005	12 tygodni	10,83 [5,27; 22,64]	0,36 [0,28; 0,43]	2,80 [2,32; 3,52]	39,94

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Wynik metaanalizy	12 tygodni	8,84 [5,44; 14,34]	0,33 [0,28; 0,38]	3,04 [2,65; 3,57]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,676744 (df = 2) P = 0,7129				GRADE: wysoki	

Rysunek 26.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

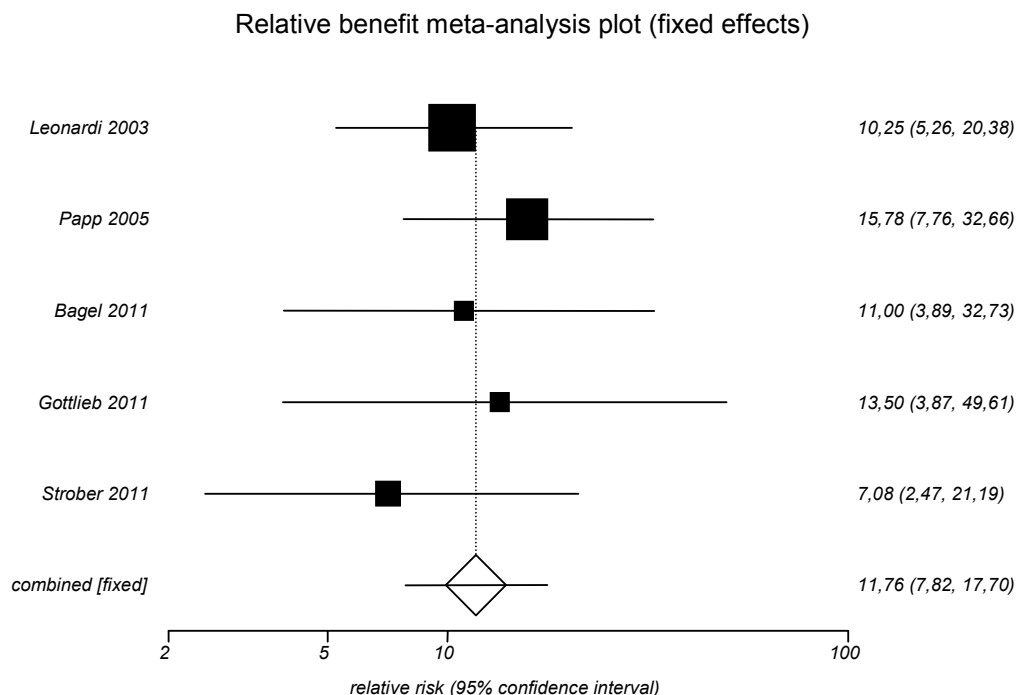


Tabela 73.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2003	12 tygodni	10,25 [5,26; 20,38]	0,45 [0,36; 0,53]	2,24 [1,90; 2,77]	32,30
Papp 2005	12 tygodni	15,78 [7,76; 32,66]	0,54 [0,46; 0,61]	1,87 [1,65; 2,18]	28,50
Bagel 2011	12 tygodni	11,00 [3,89; 32,73]	0,48 [0,34; 0,61]	2,07 [1,64; 2,92]	12,18
Gottlieb 2011	12 tygodni	13,50 [3,87; 49,61]	0,37 [0,27; 0,46]	2,72 [2,19; 3,70]	10,96
Strober 2011	12 tygodni	7,08 [2,47; 21,19]	0,25 [0,16; 0,34]	3,95 [2,93; 6,37]	16,05
Wynik metaanalizy	12 tygodni	11,76 [7,82; 17,70]	0,44 [0,40; 0,48]	2,29 [2,10; 2,53]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,578324 (df = 4) P = 0,8127				GRADE: wysoki	

9.3.11. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. i 100 mg/tydz. z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 74, Tabela 75).

Tabela 74.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	RB=11,31 [6,61; 19,34]	NNT=3,22 [2,82; 3,76]
PASI50	RB=5,66 [4,33; 7,41]	NNT=1,92 [1,74; 2,12]
PASI90	RB=14,10 [4,95; 40,17]	NNT=9,43 [7,41; 12,99]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB=8,84 [5,44; 14,34]	NNT=3,04 [2,65; 3,57]
Punkty końcowe mierzalne		
Względna zmiana wyniku PASI	WMD=38,62 [38,04; 39,19]	x
Względna zmiana wyniku DLQI	WMD=39,98 [39,04; 40,91]	x

Tabela 75.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	RB=10,34 [7,61; 14,04]	NNT=2,26 [2,10; 2,45]
PASI50	RB=6,37 [4,62; 8,78]	NNT=1,52 [1,35; 1,73]
PASI90	RB=15,44 [8,61; 27,67]	NNT=5,14 [4,52; 5,96]
PASI100	RB=8,97 [1,21; 66,61]	NNT=15,59 [10,33; 31,78]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB=11,76 [7,82; 17,70]	NNT=2,29 [2,10; 2,53]
Punkty końcowe mierzalne		
Względna zmiana wyniku PASI	WMD=50,21 [49,67; 50,75]	x
Względna zmiana wyniku DLQI	WMD=50,11 [49,13; 51,09]	x

9.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie bezpieczeństwa etanerceptu z placebo. We wszystkich pracach działania niepożądane raportowano po 12 tygodniach za wyjątkiem jednego badania (Gottlieb 2003), w którym wyniki analizy bezpieczeństwa raportowano dla 24-tygodniowego okresu leczenia. 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). W badaniu Leonardi 2003 nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa po 12 tygodniach.

9.4.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 5 badaniach porównujących etanercept z placebo. W jednym (Gottlieb 2003) oceniano dawkę 50 mg/tydz., natomiast w pozostałych dawkę 100 mg/tydzień (Tabela 76). W żadnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo odnośnie ryzyka występowania działań niepożądanych ogółem (Tabela 76, Tabela 77, Tabela 78).

Tabela 76.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Gottlieb 2003	24 tygodni	50 mg/tydzień	40/57 (70%)	37/55 (67%)	bd	5/5
Tying 2006	12 tygodni	100 mg/tydzień	153/312 (49%)	137/306 (45%)	>0,05	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	100 mg tydzień	32/59 (54%)	34/62 (55%)	bd	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	100 mg tydzień	76/141 (54%)	31/68 (46%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	100 mg tydzień	69/139 (50%)	32/72 (44%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem w dawce 50 mg a placebo w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,04 [0,81; 1,35]. Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem w dawce 100 mg a placebo w odniesieniu do działań niepożądanych (1,10 [0,97; 1,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 27, Tabela 78)

Tabela 77.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 50 mg vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]
---------	------------------	-----------	-------------------------	-------------------------	------------------------------

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]
Gottlieb 2003	24 tygodni	50 mg/tydzień	1,04 [0,81; 1,35]	0,03 [-0,14; 0,20]	NS
<i>Test heterogeniczności: nie dotyczy</i>					GRADE: średni

Rysunek 27.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (analiza jakościowa)

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

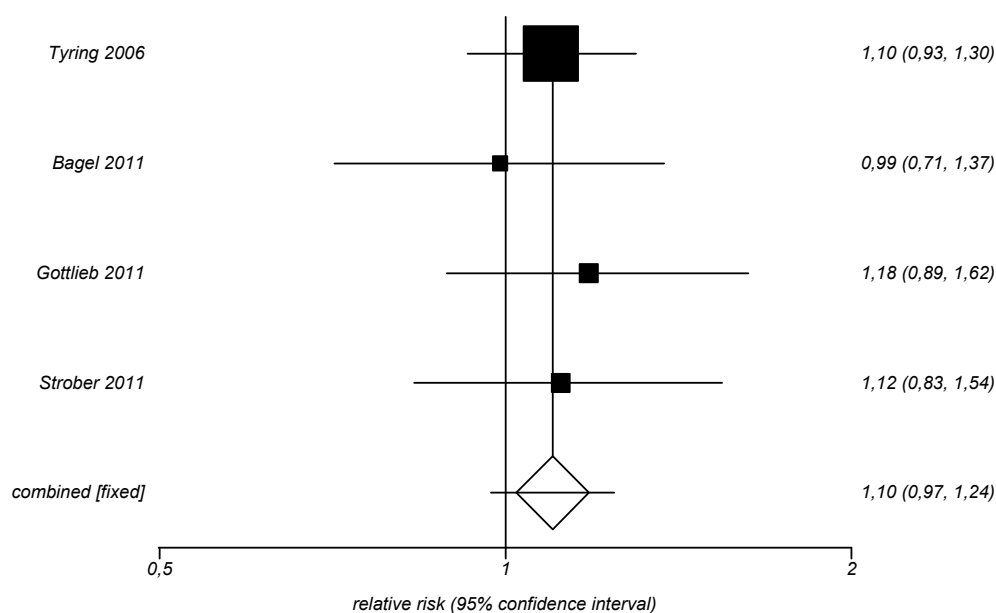


Tabela 78.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Tyring 2006	12 tygodni	1,10 [0,93; 1,30]	0,04 [-0,04; 0,12]	NS	54,15
Bagel 2011	12 tygodni	0,99 [0,71; 1,37]	-0,01 [-0,18; 0,17]	NS	12,98
Gottlieb 2011	12 tygodni	1,18 [0,89; 1,62]	0,08 [-0,06; 0,22]	NS	16,37
Strober 2011	12 tygodni	1,12 [0,83; 1,54]	0,05 [-0,09; 0,19]	NS	16,50
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,10 [0,97; 1,24]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	100,00
<i>Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,641642 (df = 3) P = 0,8868</i>					GRADE: wysoki

9.4.2. Poważne działania niepożądane

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych raportowano w 6 pracach porównujących etanercept z placebo. W dwóch badaniach oceniano dawkę 50 mg/tydzień (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008), natomiast w pozostałych dawkę 100 mg/tydzień. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem a placebo (Tabela 79, Tabela 81).

Tabela 79.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	24 tygodni	2/57 (4%)	2/55 (4%)	bd	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	2/96 (2%)	3/46 (7%)	>0,05	4/5
ETA 100 mg/tydzień					
Tyring 2006	12 tygodni	6/312 (2%)	3/306 (1%)	>0,05	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	0/59 (0%)	0/62 (0%)	bd	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	1/141 (1%)	1/68 (1%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	1/139 (1%)	2/72 (3%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy etanerceptem w dawce w dawce 50 mg jak i 100 mg a placebo w odniesieniu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (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 (Rysunek 28, Rysunek 29, Tabela 80, Tabela 81).

Rysunek 28.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

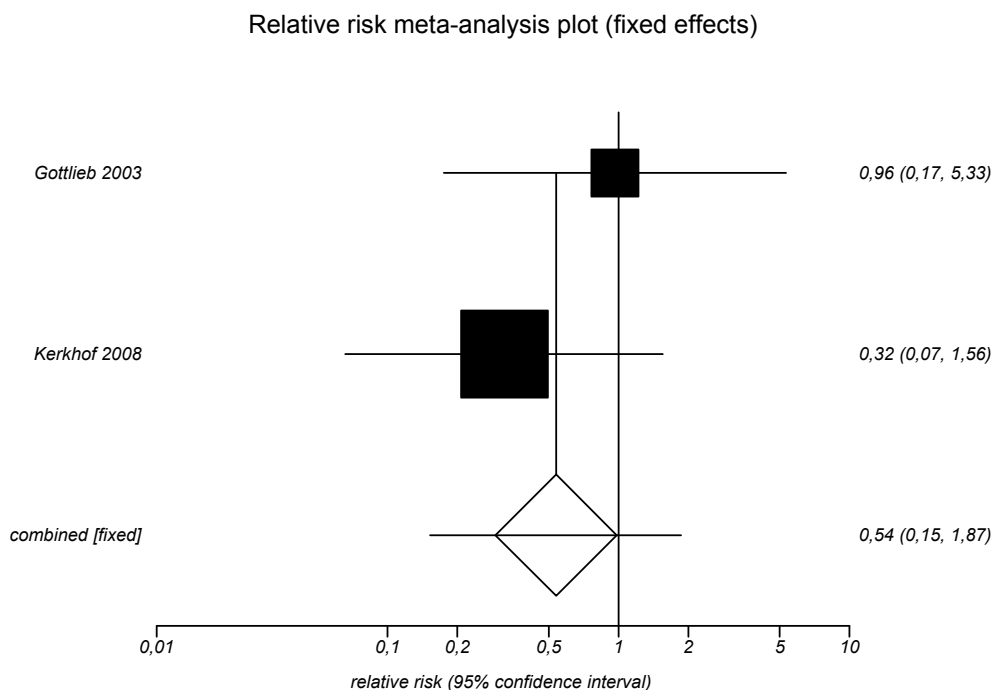


Tabela 80.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2003	24 tygodni	0,96 [0,17; 5,33]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS	33,42
Kerkhof 2008	12 tygodni	0,32 [0,07; 1,56]	-0,04 [-0,16; 0,02]	NS	66,58
Wynik metaanalizy	12-24 tygodni	0,54 [0,15; 1,87]	-0,02 [-0,08; 0,03]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,692655 (df = 1) P = 0,4053				GRADE: średni	

Rysunek 29.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

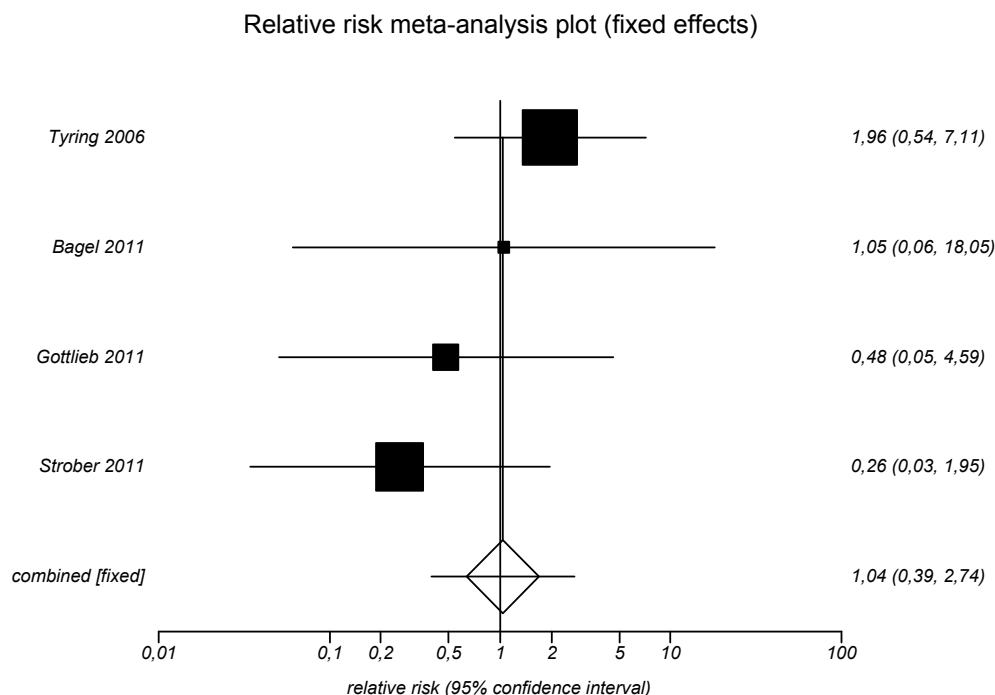


Tabela 81.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Tyring 2006	12 tygodni	1,96 [0,54; 7,11]	0,009 [-0,012; 0,033]	NS	40,38
Bagel 2011	12 tygodni	1,05 [0,06; 18,05]	0,000 [-0,06; 0,06]	NS	6,50
Gottlieb 2011	12 tygodni	0,48 [0,05; 4,59]	-0,01 [-0,07; 0,03]	NS	17,99
Strober 2011	12 tygodni	0,26 [0,03; 1,95]	-0,02 [-0,09; 0,02]	NS	35,13
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,04 [0,39; 2,74]	0,00 [-0,01; 0,015]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,420947 (df = 3) P = 0,4897				GRADE: średni	

9.4.3. Infekcje

Wystąpienie infekcji raportowano w czterech pracach porównujących etanercept w dawce 100 mg/tydzień z placebo (Tyring 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W 3 spośród nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka występowania infekcji, natomiast w jednym badaniu (Strober 2011) infekcje występowały istotnie częściej w grupie ETA (Tabela 82, Tabela 83).

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że infekcje występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień (RR=1,25 [1,01; 1,55]). NNH wynosi 18,32 [9,57; 210,48], co oznacza, że stosując u 18 pacjentów etanercept zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpi infekcja. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 82, Rysunek 30).

Tabela 82.
Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Tyring 2006	12 tygodni	100 mg/tydzień	87/312 (28%)	71/306 (23%)	>0,05	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	16/59 (27%)	19/62 (31%)	bd	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	34/141 (24%)	13/68 (19%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	39/139 (28%)	10/72 (14%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Rysunek 30.
Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (metaanaliza)

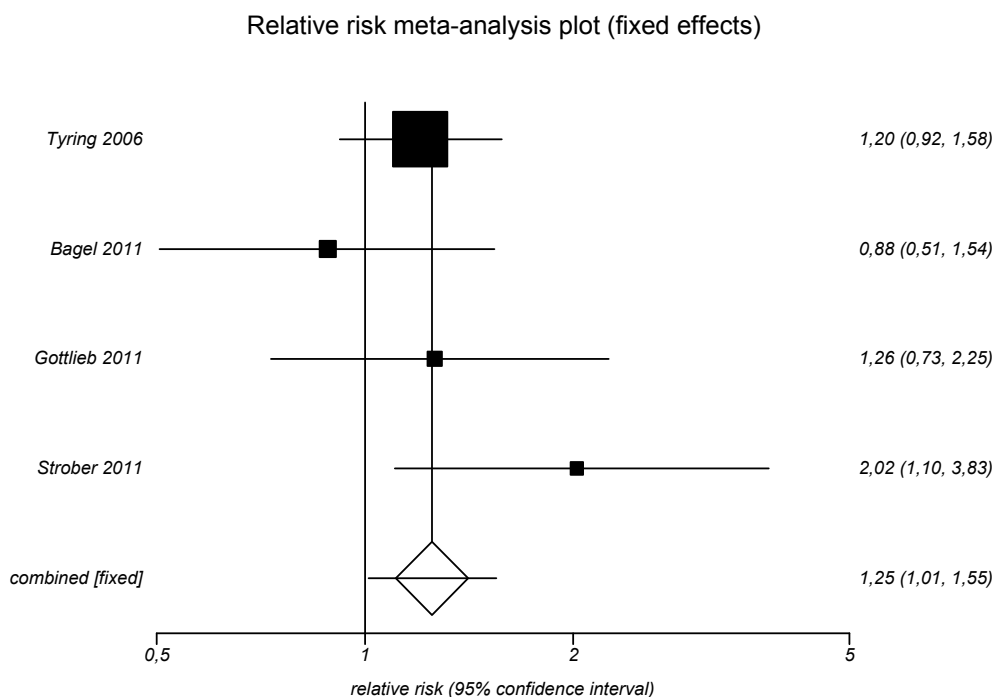


Tabela 83.
Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Tyring 2006	12 tygodni	100 mg/tydzień	1,20 [0,92; 1,58]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	59,28
Bagel 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	0,88 [0,51; 1,54]	-0,04 [-0,20; 0,13]	NS	15,32
Gottlieb 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	1,26 [0,73; 2,25]	0,05 [-0,08; 0,16]	NS	14,50
Strober 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	2,02 [1,10; 3,83]	0,14 [0,02; 0,25]	7,06 [4,07; 43,51]	10,90
Wynik metaanalizy	12 tygodni	100 mg/tydzień	1,25 [1,01; 1,55]	0,05 [0,005; 0,10]	18,32 [9,57; 210,48]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,742301 (df = 3) P = 0,2907					GRADE: wysoki	

9.4.4. Poważne infekcje

Wystąpienie poważnych infekcji raportowano w 4 pracach porównujących etanercept z placebo. W jednym badaniu (Kerkhof 2008) oceniano dawkę 50 mg/tydz., w pozostałych (Tyring 2006, Gottlieb, Strober 2011) dawkę 100 mg/tydzień. Odnotowano jeden przypadek poważnej infekcji w grupie etanercept w dawce 100 mg/tydz. oraz jeden przypadek w grupie placebo, w związku z czym nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników (Tabela 84).

Tabela 84.
Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	Dawka ETA	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Kerkhof 2008	12 tygodni	50 mg/tydzień	0/96 (0%)	0/46 (0%)	nd	4/5
Tyring 2006	12 tygodni	100 mg/tydzień	0/312 (0%)	1/306 (<1%)	>0,05	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	1/141 (1%)	0/68 (0%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	100 mg/tydzień	0/139 (0%)	0/72 (0%)	bd	4/5
GRADE: średni						

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

9.4.5. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania bez względu na przyczynę raportowano w 7 pracach porównujących etanercept z placebo (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 etanerceptu, natomiast w dwóch pozostałych badaniach (Gottlieb 2011, Strober 2011) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (Tabela 85).

Tabela 85.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	24 tygodnie	4/57 (7%)	15/55 (27%)	bd	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	6/96 (6%)	10/46 (22%)	0,010	4/5
Papp 2005	12 tygodni	5/196 (3%)	15/193 (8%)	bd	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Papp 2005	12 tygodni	4/194 (2%)	15/193 (8%)	bd	5/5
Tyring 2006	12 tygodni	6/312 (2%)	15/306 (5%)	bd	5/5
Bagel 2011	12 tygodni	bd/59	bd/62	bd	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	7/141 (5%)	5/68 (7%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	12/139 (9%)	6/72 (8%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników wykazała, że w porównaniu z placebo ryzyko wycofania z badania jest istotnie statystycznie mniejsze, zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (RR=0,29 [0,16; 0,52]), jak również etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień (RR=0,51 [0,31; 0,83]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 31, Rysunek 32).

NNT wynosi 10,04 [6,94; 18,17], co oznacza, że stosując u 11 pacjentów etanercept w dawce 50 mg/tydzień zamiast placebo przez 12-24 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania (Tabela 86).

NNT wynosi 31,10 [18,21; 106,38], co oznacza, że stosując u 32 pacjentów etanercept w dawce 100 mg/tydzień zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania (Tabela 87).

Rysunek 31.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

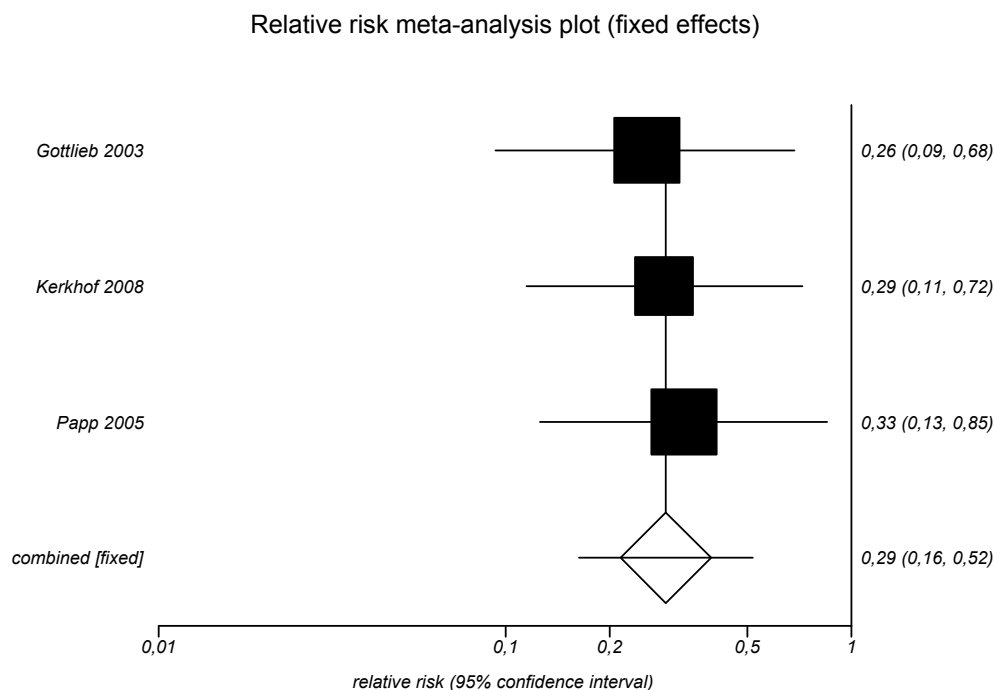


Tabela 86.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2003	24 tygodnie	0,26 [0,09; 0,68]	-0,20 [-0,34; -0,07]	4,94 [2,91; 14,93]	34,78
Kerkhof 2008	12 tygodni	0,29 [0,11; 0,72]	-0,16 [-0,30; -0,04]	6,46 [3,34; 24,58]	30,80
Papp 2005	12 tygodni	0,33 [0,13; 0,85]	-0,05 [-0,10; -0,01]	19,15 [9,82; 111,11]	34,43
Wynik metaanalizy	12-24 tygodni	0,29 [0,16; 0,52]	-0,10 [-0,14; -0,06]	10,04 [6,94; 18,17]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,111052 (df = 2) P = 0,946				GRADE: wysoki	

Rysunek 32.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

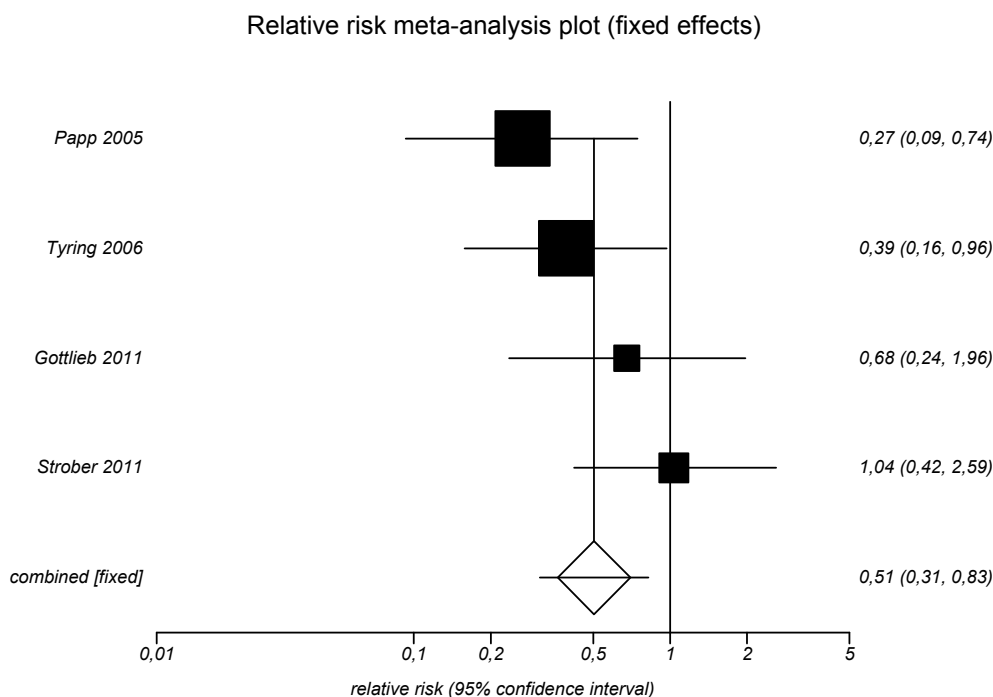


Tabela 87.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Papp 2005	12 tygodni	0,27 [0,09; 0,74]	-0,057 [-0,11; -0,02]	17,51 [9,42; 64,83]	33,54
Tyring 2006	12 tygodni	0,39 [0,16; 0,96]	-0,03 [-0,06; -0,001]	33,57 [16,05; 770,42]	33,78
Gottlieb 2011	12 tygodni	0,68 [0,24; 1,96]	-0,024 [-0,12; 0,04]	NS	15,04
Strober 2011	12 tygodni	1,04 [0,42; 2,59]	0,003 [-0,09; 0,08]	NS	17,63
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,51 [0,31; 0,83]	-0,03 [-0,06; -0,01]	31,10 [18,21; 106,38]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,149437 (df = 3) P = 0,2458				GRADE: wysoki	

9.4.6. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w 6 pracach porównujących etanercept z placebo (Tabela 88). W żadnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień, jak i w dawce 100 mg/tydzień (Tabela 88, Tabela 89, Tabela 90).

Tabela 88.

Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
ETA 50 mg/tydzień					
Gottlieb 2003	24 tygodni	1/57 (2%)	4/55 (7%)	bd	5/5
Kerkhof 2008	12 tygodni	3/96 (3%)	3/46 (7%)	bd	4/5
Papp 2005	12 tygodni	3/196 (2%)	2/193 (1%)	bd	5/5
ETA 100 mg/tydzień					
Papp 2005	12 tygodni	2/194 (1%)	2/193 (1%)	bd	5/5
Tyring 2006	12 tygodni	4/312 (1%)	5/306 (2%)	>0,05	5/5
Gottlieb 2011	12 tygodni	4/141 (3%)	0/68 (0%)	bd	4/5
Strober 2011	12 tygodni	4/139 (3%)	2/72 (3%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy, etanerceptem w dawce 50 mg/tydzień a placebo (RR=0,58 [0,22; 1,54]), jak również etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień a placebo (RR=1,09 [0,47; 2,55]) w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 33, Rysunek 34, Tabela 89, Tabela 90).

Rysunek 33.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

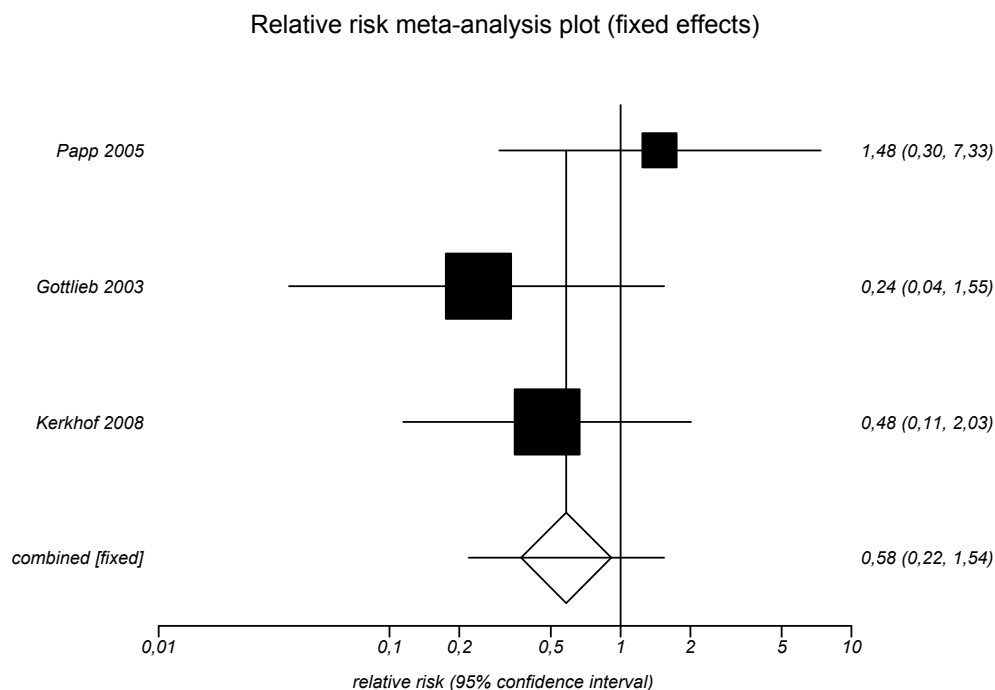


Tabela 89.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Papp 2005	12 tygodni	1,48 [0,30; 7,33]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	19,87
Gottlieb 2003	24 tygodni	0,24 [0,04; 1,55]	-0,06 [-0,16; 0,03]	NS	40,14
Kerkhof 2008	12 tygodni	0,48 [0,11; 2,03]	-0,03 [-0,15; 0,04]	NS	39,99
Wynik metaanalizy	12-24 tygodni	0,58 [0,22; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,752243 (df = 2) P = 0,4164				GRADE: średni	

Rysunek 34.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)

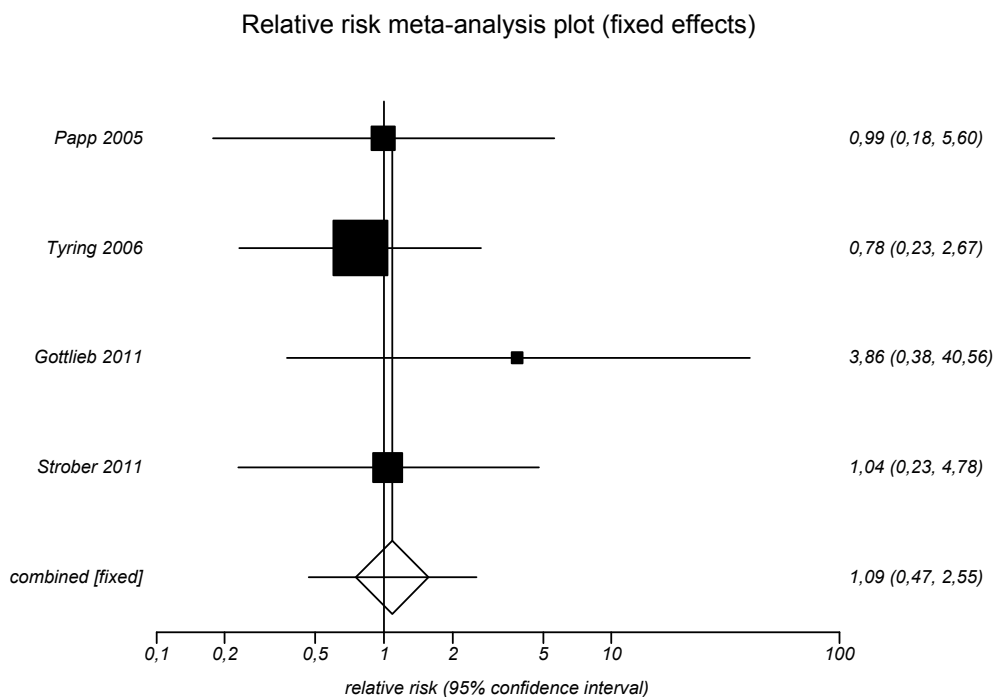


Tabela 90.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Papp 2005	12 tygodni	0,99 [0,18; 5,60]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	19,35
Tying 2006	12 tygodni	0,78 [0,23; 2,67]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS	48,72
Gottlieb 2011	12 tygodni	3,86 [0,38; 40,56]	0,03 [-0,03; 0,07]	NS	6,51
Strober 2011	12 tygodni	1,04 [0,23; 4,78]	0,00 [-0,07; 0,05]	NS	25,4398
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,09 [0,47; 2,55]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,972245 (df = 3) P = 0,808				GRADE: średni	

9.4.7. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. i 100 mg/tydz. z placebo po 12 lub 24 tygodniach obserwacji (Tabela 91, Tabela 92).

Tabela 91.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
Działania niepożądane ogółem	RR=1,04 [0,81; 1,35]	NS
Poważne działania niepożądane	RR=0,54 [0,15; 1,87]	NS
Poważne infekcje	0 vs 0	0 vs 0
Wycofanie z badania ogółem	RR=0,29 [0,16; 0,52]	NNT=10,04 [6,94; 18,17]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=0,58 [0,22; 1,54]	NS

Tabela 92.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
Działania niepożądane ogółem	RR=1,10 [0,97; 1,24]	NS
Poważne działania niepożądane	RR=1,04 [0,39; 2,74]	NS
Infekcje	RR=1,25 [1,01; 1,55]	NNH=18,32 [9,57; 210,48]
Poważne infekcje	1 vs 1	1 vs 1
Wycofanie z badania ogółem	RR=0,51 [0,31; 0,83]	NNT=31,10 [18,21; 106,38]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=1,09 [0,47; 2,55]	NS

9.5. Analiza skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie infliksimabu z placebo po 10 tygodniach obserwacji na podstawie wyników 4 badań RCT (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005).

9.5.1. Zgony

Występowanie zgonów analizowano w 2 z 4 prac porównujących infliksimab z placebo (Menter 2007, Reich 2005).

W badaniu Menter 2007 nie odnotowano zgonów w okresie 10 tygodni obserwacji, natomiast w pracy Reich 2005 wystąpił jeden zgon w grupie infliksimabu (Tabela 93).

Tabela 93.
Wystąpienie zgonu dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	bd/11 (bd)	bd/11 (bd)	5/5
Gottlieb 2004	10 tygodni	bd/99 (bd)	bd/51 (bd)	5/5
Menter 2007	10 tygodni	0/314 (0%)	0/208 (0%)	4/5
Reich 2005	10 tygodni	1/301 (0%)	0/77 (0%)	4/5
GRADE: średni				

9.5.2. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano we wszystkich 4 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). Istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu uzyskano we wszystkich badaniach (Tabela 94).

Tabela 94.
Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	9/11 (82%)	2/11 (18%)	0,0089	5/5
Gottlieb 2004	10 tygodni	87/99 (88%)	3/51 (6%)	<0,001	5/5
Menter 2007	10 tygodni	237/314 (75%)	4/208 (2%)	<0,001	4/5
Reich 2005	10 tygodni	242/301 (80%)	2/77 (3%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB=17,40 [6,41; 47,19]). NNT wynosi 1,31 [1,24; 1,38], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 6 tygodni (okres interwencji 6 tygodni, okres obserwacji 10 tygodni), dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 35, Tabela 95), której przyczyna może być związana z małą liczebnością próby w pracach Chaudhari 2001 i Gottlieb 2004.

Rysunek 35.
Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

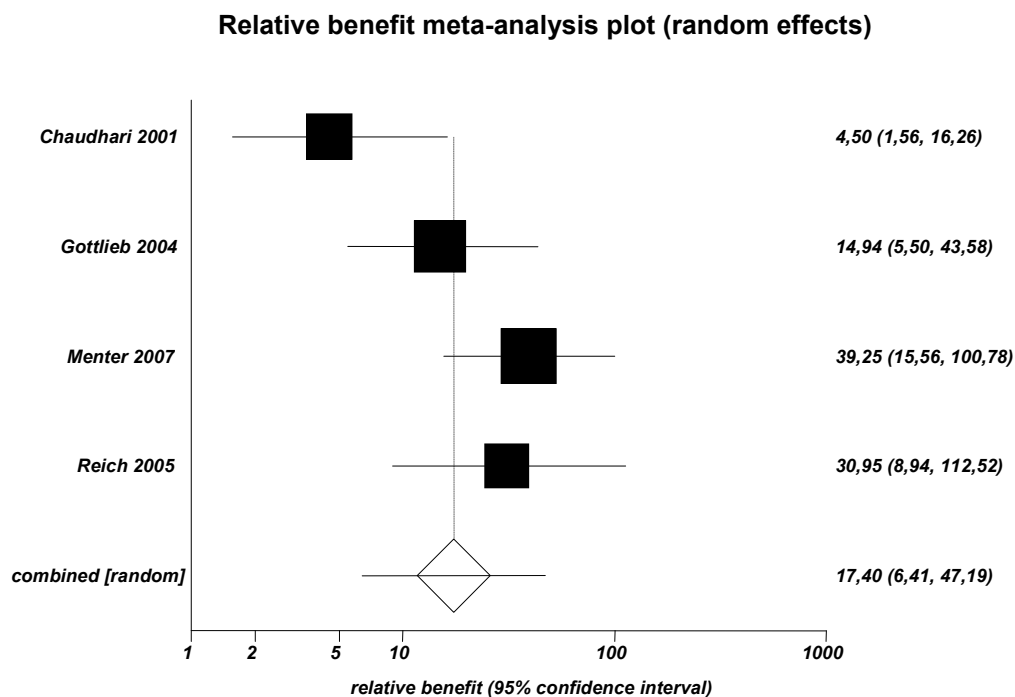


Tabela 95.
Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Chaudhari 2001	10 tygodni	4,50 [1,56; 16,26]	0,64 [0,22; 0,86]	1,57 [1,17; 4,57]	23,46
Gottlieb 2004	10 tygodni	14,94 [5,50; 43,58]	0,82 [0,70; 0,89]	1,22 [1,12; 1,43]	26,16
Menter 2007	10 tygodni	39,25 [15,56; 100,78]	0,74 [0,68; 0,78]	1,36 [1,28; 1,47]	28,11
Reich 2005	10 tygodni	30,95 [8,94; 112,52]	0,78 [0,70; 0,83]	1,29 [1,21; 1,42]	22,28
Wynik metaanalizy	10 tygodni	17,40 [6,41; 47,19]	0,76 [0,72; 0,81]	1,31 [1,24; 1,38]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,742465 (df = 3) P = 0,0329				GRADE: wysoki	

9.5.3. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005). We wszystkich uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksimabu. W pracy Chaudhari 2001 nie przedstawiono wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z placebo oraz obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych (Tabela 96).

Tabela 96.
Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	9/11 (82%)	bd/11 (bd)	bd	5/5
Gottlieb 2004	10 tygodni	96/99 (97%)	11/51 (22%)	<0,001	5/5
Reich 2005	10 tygodni	274/301 (91%)	6/77 (8%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB=6,99 [2,54; 19,24]). NNT wynosi 1,24 [1,13; 1,36], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 6 tygodni (okres interwencji 6 tygodni, okres obserwacji 10 tygodni), dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 36, Tabela 97), którą można tłumaczyć relatywnie małą liczebnością próby w badaniu Gottlieb 2004.

Rysunek 36.
Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

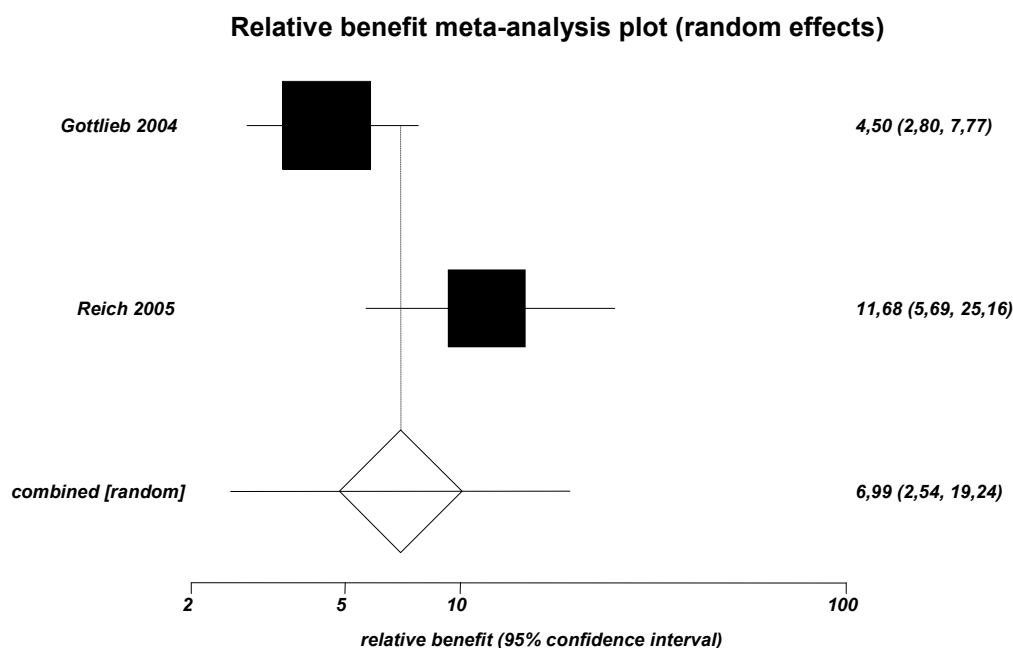


Tabela 97.
Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2004	10 tygodni	4,50 [2,80; 7,77]	0,754 [0,618; 0,850]	1,33 [1,18; 1,62]	53,83
Reich 2005	10 tygodni	11,68 [5,69; 25,16]	0,832 [0,745; 0,886]	1,20 [1,13; 1,34]	46,17
Wynik metaanalizy	10 tygodni	6,99 [2,54; 19,24]	0,808 [0,734; 0,881]	1,24 [1,13; 1,36]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,765828 (df = 1) P = 0,029				GRADE: wysoki	

9.5.4. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). Istotną statystycznie przewagę na korzyść infliksimabu uzyskano we wszystkich badaniach (Tabela 98).

Tabela 98.
Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Gottlieb 2004	10 tygodni	57/99 (58%)	1/51 (2%)	<0,001	5/5
Menter 2007	10 tygodni	142/314 (45%)	1/208 (0%)	<0,001	4/5
Reich 2005	10 tygodni	172/301 (57%)	1/77 (1%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników trzech badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (RB=53,94 [17,64; 164,89]). NNT wynosi 2,02 [1,87; 2,20], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 6 tygodni (okres interwencji 6 tygodni, okres obserwacji 10 tygodni), dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 37, Tabela 99).

Rysunek 37.
Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

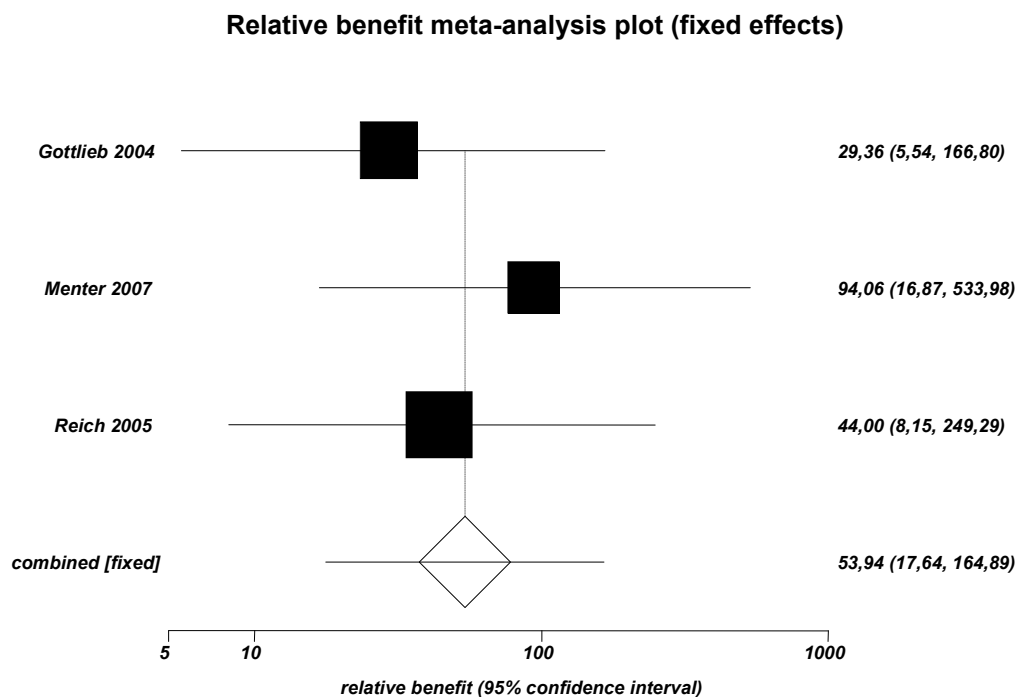


Tabela 99.
Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2004	10 tygodni	29,36 [5,54; 166,80]	0,56 [0,44; 0,65]	1,80 [1,53; 2,27]	32,07
Menter 2007	10 tygodni	94,06 [16,87; 533,98]	0,45 [0,39; 0,50]	2,24 [1,99; 2,55]	29,23
Reich 2005	10 tygodni	44,00 [8,15; 249,29]	0,56 [0,49; 0,62]	1,79 [1,62; 2,05]	38,70
Wynik metaanalizy	10 tygodni	53,94 [17,64; 164,89]	0,50 [0,46; 0,53]	2,02 [1,87; 2,20]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,725827 (df = 2) P = 0,6956				GRADE: wysoki	

9.5.5. Odpowiedź PASI100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w jednej z 4 prac porównujących infliksimab z placebo (Reich 2005). W badaniu tym uzyskano istotną statystycznie przewagę na korzyść infliksimabu (RB=39,40 [4,29; 378,62]). NNT wynosi 4,01 [3,25; 4,85], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 6 tygodni (okres interwencji 6 tygodni, okres obserwacji 10 tygodni), dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI100.

Tabela 100.
Uzyskanie PASI100 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Reich 2005	10 tygodni	77/301 (26%)	0/77 (0%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 101.
Uzyskanie PASI100 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Reich 2005	10 tygodni	39,40 [4,29; 378,62]	0,25 [0,21; 0,31]	4,01 [3,25; 4,85]
GRADE: wysoki				

9.5.6. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI analizowano w 2 pracach (Chaudhari 2001, Reich 2005). W obydwu pracach stwierdzono, że infliksimab istotnie statystycznie poprawia wynik PASI po 10 tygodniach obserwacji (Tabela 102).

Tabela 102.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Chaudhari 2001	10 tygodni	11	88 ^a (37,6) ^b	11	18 ^a (37,6) ^b	<0,0003	4/5
Reich 2005	10 tygodni	292	85,5 (21,4)	77	6,1 (29,9)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

a – wartości odczytane z wykresu,

b - wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p).

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (WMD=78,94 [72,00; 85,88]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 38, Tabela 103).

Rysunek 38.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

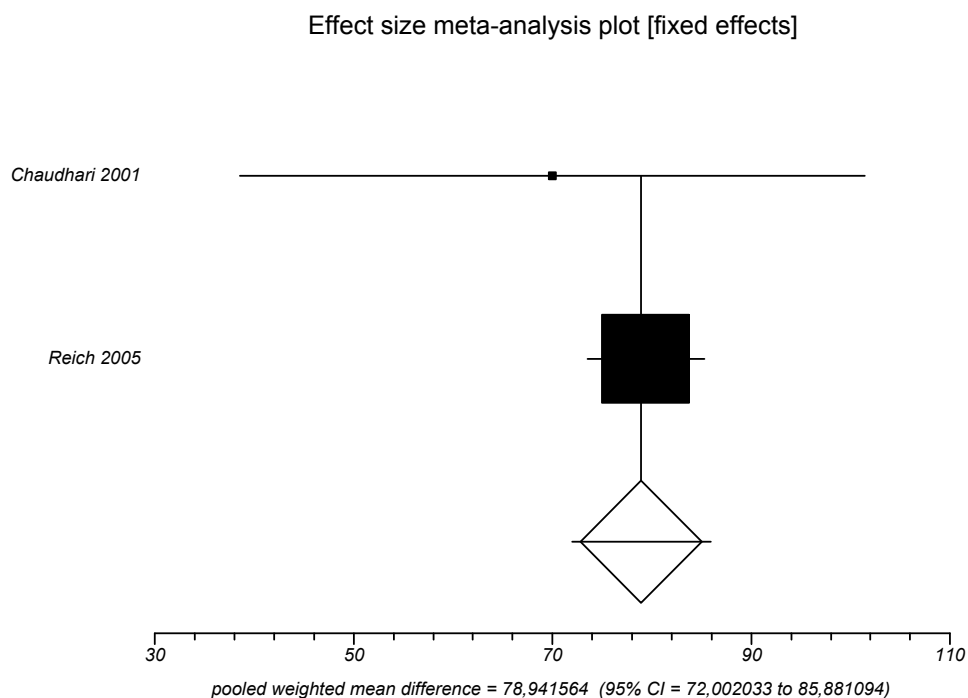


Tabela 103.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	INF	PLC		
Chaudhari 2001	11	11	70,00 [38,58; 101,42]	10 tygodni
Reich 2005	292	77	79,40 [73,52; 85,28]	10 tygodni
Wynik metaanalizy	303	88	78,94 [72,00; 85,88]	10 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,326985 (df = 1) P = 0,5674				GRADE: wysoki

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę infliksimabu

9.5.7. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia z skali DLQI analizowano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo po 10 tygodniach obserwacji (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). We wszystkich stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w skali DLQI w grupie infliksimabu (Tabela 104).

Tabela 104.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Gottlieb 2004	10 tygodni	99	-10,3 (7,3)	51	-2,6 (5,7)	<0,001	5/5
Menter 2007	10 tygodni	314	-10,5 (7,1)	208	-0,6 (5,4)	<0,001	4/5
Reich 2005	10 tygodni	301	-10,3 (7,1)	77	-0,4 (5,7)	<0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść infliksimabu (WMD=-9,58 [-10,39; -8,77]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 39, Tabela 105).

Rysunek 39.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

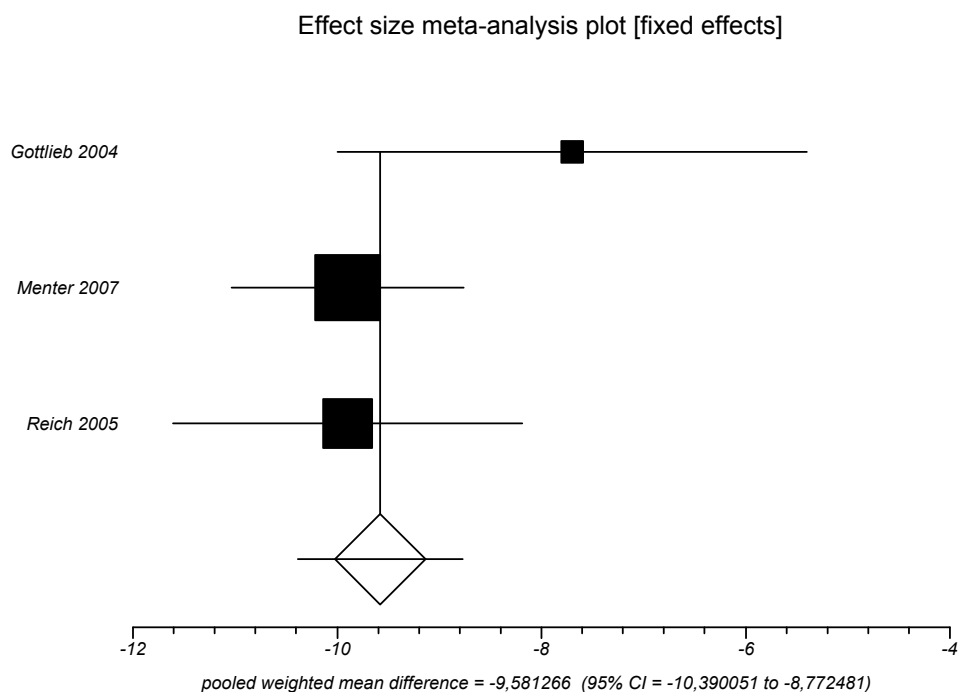


Tabela 105.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	INF	PLC		
Gottlieb 2004	99	51	-7,70 [-10,00; -5,40]	10 tygodni
Menter 2007	314	208	-9,90 [-11,03; -8,77]	10 tygodni
Reich 2005	301	77	-9,90 [-11,61; -8,19]	10 tygodni

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
Wynik metaanalizy	714	336	-9,58 [-10,39; -8,77]	10 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,521346 (df = 2) P = 0,1719				GRADE: wysoki

a – wartości ujemne wskazują na przewagę infliksimabu

9.5.8. Zmiana wyniku SF-36 PCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 PCS analizowano w 2 pracach porównujących infliksimab z placebo po 10 tygodniach obserwacji (Menter 2007, Reich 2004). W obydwu badaniach stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w skali SF-36 PCS w grupie infliksimabu (Tabela 106).

Tabela 106.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Menter 2007	10 tygodni	314	3,8 (8,9)	208	-0,1 (7,7)	<0,001	4/5
Reich 2005	10 tygodni	301	5 (8,3)	77	-0,4 (7,7)	<0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu (WMD=4,42 [3,27; 5,58]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 40, Tabela 107).

Rysunek 40.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

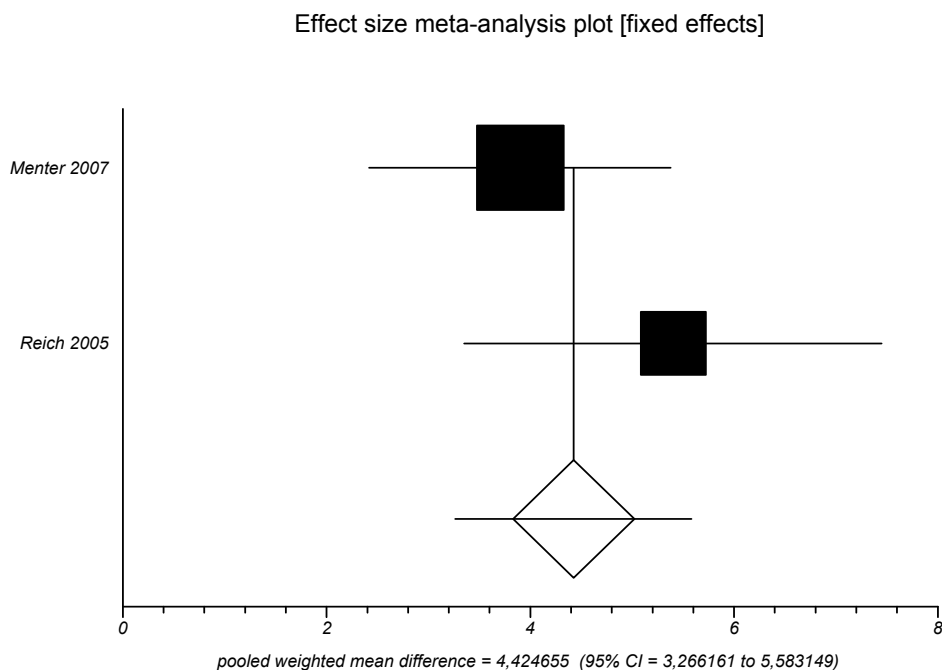


Tabela 107.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	INF	PLC		
Menter 2007	314	208	3,90 [2,42; 5,38]	10 tygodni
Reich 2005	301	77	5,40 [3,35; 7,45]	10 tygodni
Wynik metaanalizy	615	285	4,42 [3,27; 5,58]	10 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,464672 (df = 1) P = 0,2262				GRADE: wysoki

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę infliksimabu

9.5.9. Zmiana wyniku SF-36 MCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 MCS analizowano w 2 pracach porównujących infliksimab z placebo po 10 tygodniach obserwacji (Menter 2007, Reich 2004). W obydwu badaniach stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w skali SF-36 MCS w grupie infliksimabu (Tabela 108).

Tabela 108.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		

Badanie	Okres obserwacji	INF		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
Menter 2007	10 tygodni	314	5,3 (10,9)	208	-0,2 (9,8)	<0,001	4/5
Reich 2005	10 tygodni	301	6,3 (11)	77	-0,8 (9,7)	<0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu (WMD=6,05 [4,59; 7,50]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 41, Tabela 109).

Rysunek 41.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

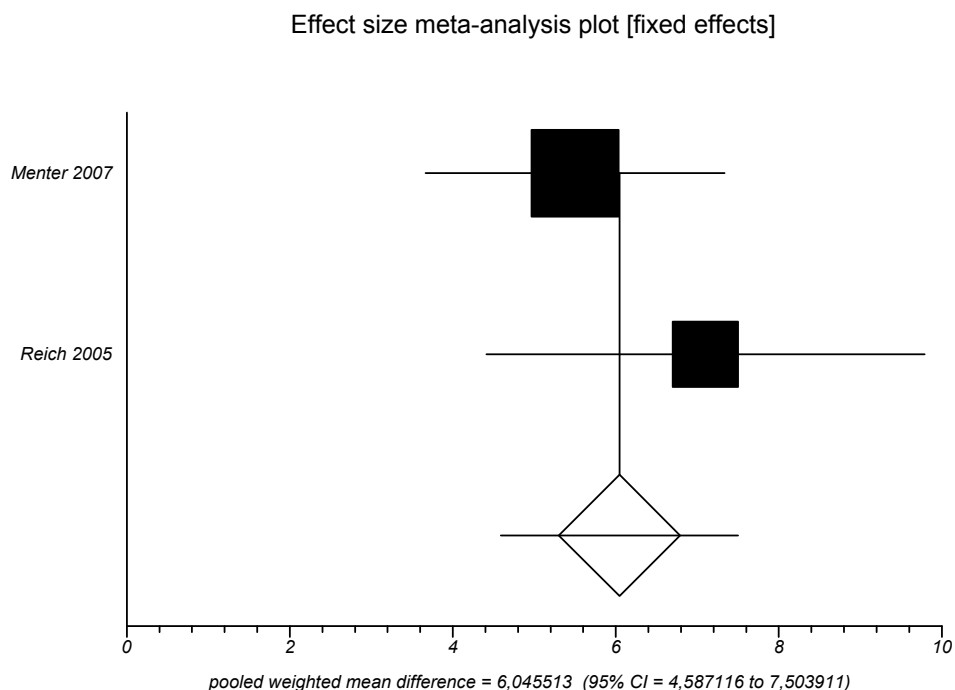


Tabela 109.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI]	Okres obserwacji
	INF	PLC		
Menter 2007	314	208	5,50 [3,66; 7,34]	10 tygodni
Reich 2005	301	77	7,10 [4,41; 9,79]	10 tygodni
Wynik metaanalizy	615	285	6,05 [4,59; 7,50]	10 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,038941 (df = 1) P = 0,3081				GRADE: wysoki

a – wartości dodatnie wskazują na przewagę infliksimabu

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

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA po 10 tygodniach obserwacji podano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007). We wszystkich pracach stwierdzono znamienne różnice na korzyść infliksimabu (Tabela 110).

Tabela 110.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	9/11 (82%)	1/11 (9%)	bd	5/5
Gottlieb 2004	10 tygodni	89/99 (90%)	5/51 (10%)	<0,001	5/5
Menter 2007	10 tygodni	239/314 (76%)	2/208 (1%)	<0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań dla 10 tygodni obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść infliksimabu (RB=18,70 [3,47; 100,83]). NNT wynosi 1,32 [1,24; 1,40], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 6 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę „czysta” lub „prawie czysta”. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników badań (Rysunek 42, Tabela 111), przy czym jej przyczyn nie udało się wyjaśnić.

Rysunek 42.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

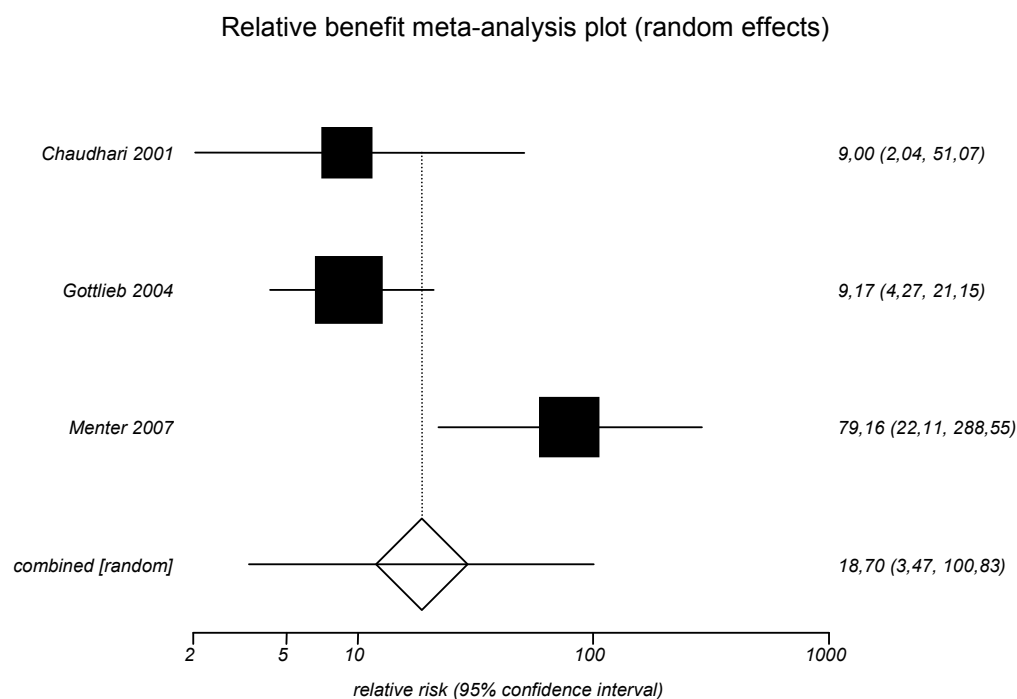


Tabela 111.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Chaudhari 2001	10 tygodni	9,00 [2,04; 51,07]	0,73 [0,33; 0,91]	1,37 [1,10; 3,06]	27,87
Gottlieb 2004	10 tygodni	9,17 [4,27; 21,15]	0,80 [0,67; 0,88]	1,25 [1,14; 1,48]	38,82
Menter 2007	10 tygodni	79,16 [22,11; 288,55]	0,75 [0,70; 0,80]	1,33 [1,25; 1,43]	33,31
Wynik metaanalizy	10 tygodni	18,70 [3,47; 100,83]	0,76 [0,72; 0,80]	1,32 [1,24; 1,40]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 9,686627 (df = 2) P = 0,0079				GRADE: wysoki	

9.5.11. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimabu z placebo po 10 tygodniach obserwacji (Tabela 112).

Tabela 112.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	RB=17,40 [6,41; 47,19]	NNT=1,31 [1,24; 1,38]
PASI50	RB=6,99 [2,54; 19,24]	NNT=1,24 [1,13; 1,36]
PASI90	RB=53,94 [17,64; 164,89]	NNT=2,02 [1,87; 2,20]
PASI100	RB=39,40 [4,29; 378,62]	NNT=4,01 [3,25; 4,85]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB=18,70 [3,47; 100,83]	NNT=1,32 [1,24; 1,40]
Punkty końcowe mierzalne		
Względna zmiana wyniku PASI	WMD=78,94 [72,00; 85,88]	x
Zmiana wyniku DLQI	WMD=-9,58 [-10,39; -8,77]	x
Zmiana wyniku SF-36 PCS	WMD=4,42 [3,27; 5,58]	x
Zmiana wyniku SF-36 MCS	WMD=6,05 [4,59; 7,50]	x

9.6. Analiza bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających infliksimab w porównaniu z placebo dla 10 tygodni (Chaudhari 2001), 14 tygodni (Menter 2007) 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.

9.6.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). We wszystkich badaniach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie infliksimabu (Tabela 113).

Tabela 113.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Gottlieb 2004	30 tygodni	78/99 (79%)	32/51 (63%)	bd	5/5
Menter 2007	14 tygodni	216/314 (69%)	116/207 (56%)	bd	4/5
Reich 2005	24 tygodni	244/298 (82%)	54/76 (71%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników 3 badań wykazała, że infliksimab istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych (RR=1,21 [1,10; 1,33]). Wartość NNH wynosi 7,86 [5,28; 15,33], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów infliksimab zamiast placebo przez 10 tygodni oraz obserwując przez 14-30 tyg., dodatkowo u jednego z nich wystąpią działania niepożądane. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 43, Tabela 114).

Rysunek 43.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

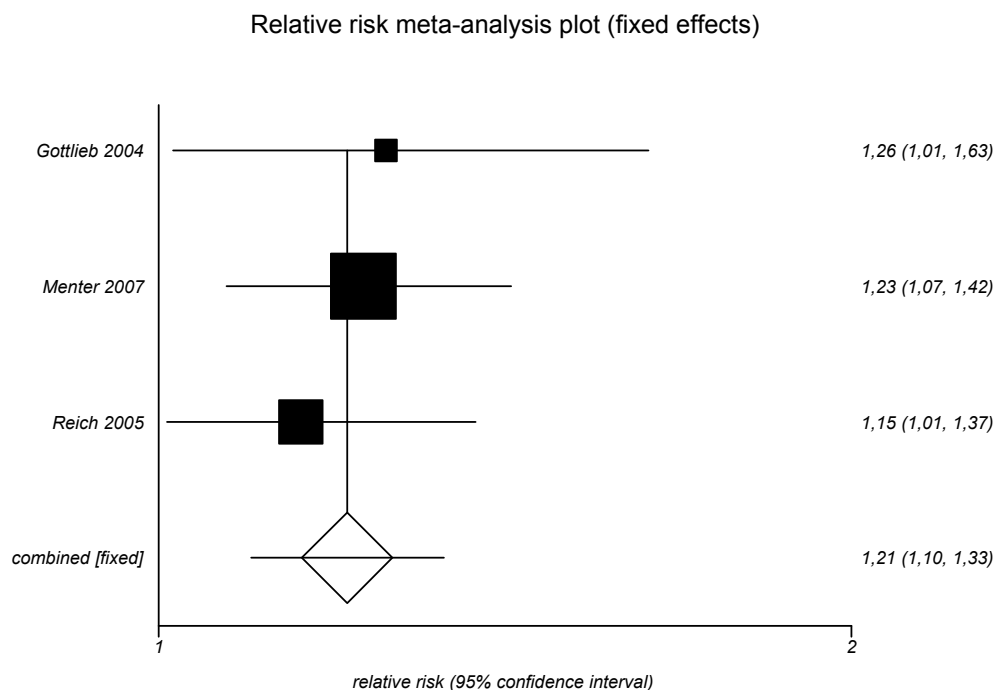


Tabela 114.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2004	30 tygodni	1,26 [1,01; 1,63]	0,16 [0,01; 0,32]	6,23 [3,15; 98,88]	15,75
Menter 2007	14 tygodni	1,23 [1,07; 1,42]	0,13 [0,04; 0,21]	7,84 [4,72; 23,38]	52,15
Reich 2005	24 tygodni	1,15 [1,01; 1,37]	0,11 [0,01; 0,23]	9,24 [4,42; 161,92]	32,10
Wynik metaanalizy	14-30 tygodni	1,21 [1,10; 1,33]	0,13 [0,07; 0,19]	7,86 [5,28; 15,33]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,517196 (df = 2) P = 0,7721				GRADE: wysoki	

9.6.2. Poważne działania niepożądane

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych raportowano we wszystkich 4 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). W badaniu Gottlieb 2004 ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie infliksimabu (30 tygodni obserwacji); w pozostałych 3 pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 115).

Tabela 115.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	0/11 (0%)	0/11 (0%)	nd	5/5
Gottlieb 2004	30 tygodni	8/99 (8%)	0/51 (0%)	bd	5/5
Menter 2007	14 tygodni	9/314 (3%)	5/207 (2%)	bd	4/5
Reich 2005	24 tygodni	17/298 (6%)	2/76 (3%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników 4 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania poważnych działań niepożądanych (RR=1,93 [0,88; 4,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 44, Tabela 116).

Rysunek 44.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

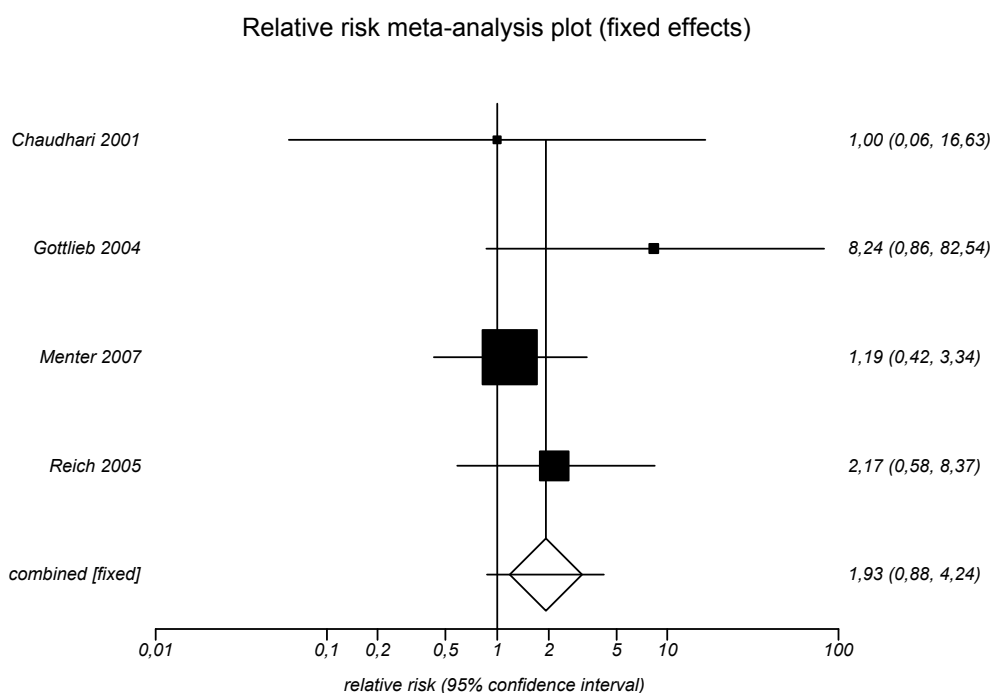


Tabela 116.
Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Chaudhari 2001	10 tygodni	1,00 [0,06; 16,63]	0,00 [-0,27; 0,27]	NS	4,82

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Gottlieb 2004	30 tygodni	8,24 [0,86; 82,54]	0,07 [0,01; 0,15]	14,08 [6,59; 119,06]	6,36
Menter 2007	14 tygodni	1,19 [0,42; 3,34]	0,01 [-0,03; 0,03]	NS	58,10
Reich 2005	24 tygodni	2,17 [0,58; 8,37]	0,03 [-0,04; 0,07]	NS	30,72
Wynik metaanalizy	14-30 tygodni	1,93 [0,88; 4,24]	0,02 [0,00; 0,04]	NS	100,00
<i>Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,922773 (df = 3) P = 0,5886</i>				GRADE: średni	

9.6.3. Infekcje

Wystąpienie infekcji raportowano w 2 pracach porównujących infliksimab z placebo (Menter 2007, Reich 2005). W żadnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 117).

Tabela 117.
Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Menter 2007	14 tygodni	97/314 (31%)	62/207 (30%)	>0,05	4/5
Reich 2005	24 tygodni	125/298 (42%)	30/76 (39%)	>0,05	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników 2 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania infekcji (RR=1,04 [0,85; 1,28]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 45, Tabela 118).

Rysunek 45.
Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

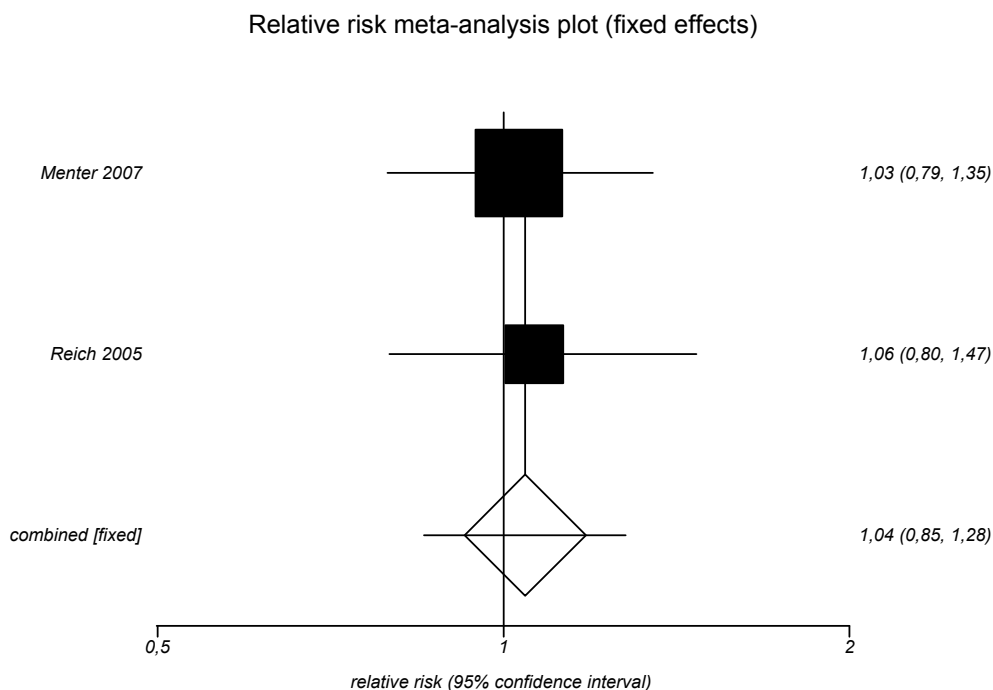


Tabela 118.
Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Menter 2007	14 tygodni	1,03 [0,79; 1,35]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	60,99
Reich 2005	24 tygodni	1,06 [0,80; 1,47]	0,03 [-0,10; 0,14]	NS	39,01
Wynik metaanalizy	14-24 tygodni	1,04 [0,85; 1,28]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,020699 (df = 1) P = 0,8856				GRADE: wysoki	

9.6.4. Poważne infekcje

Wystąpienie poważnych infekcji raportowano w jednej pracy porównującej infliksimab z placebo po 30 tygodniach obserwacji (Gottlieb 2004). W grupie infliksimabu wystąpił jeden przypadek poważnej infekcji, natomiast w grupie placebo nie raportowano takich przypadków (Tabela 119).

Tabela 119.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Gottlieb 2004	30 tygodni	1/99 (1%)	0/51 (0%)	bd	5/5
GRADE: średni					

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

9.6.5. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania raportowano we wszystkich 4 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005). W badaniach Gottlieb 2004 i Menter 2007 ryzyko wycofania z badania było znacząco niższe w grupie infliksimabu (Tabela 120); w pozostałych 2 pracach nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Tabela 120.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	1/11 (9%)	1/11 (9%)	bd	5/5
Gottlieb 2004	30 tygodni	18/99 (18%)	37/51 (73%)	bd	5/5
Menter 2007	14 tygodni	17/314 (5%)	24/208 (12%)	bd	4/5
Reich 2005	24 tygodni	32/301 (11%)	9/77 (12%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników 4 badań wykazała, że infliksimab w sposób znacząco zmniejsza ryzyko wycofania z badania (RR=0,48 [0,24; 0,95]). Różnica w odniesieniu do parametrów względnych jest nieznamienna statystycznie, dlatego nie obliczano NNT. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 46, Tabela 121), którą można tłumaczyć małą liczebnością próby w badaniach Chaudhari 2001 i Gottlieb 2004.

Rysunek 46.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

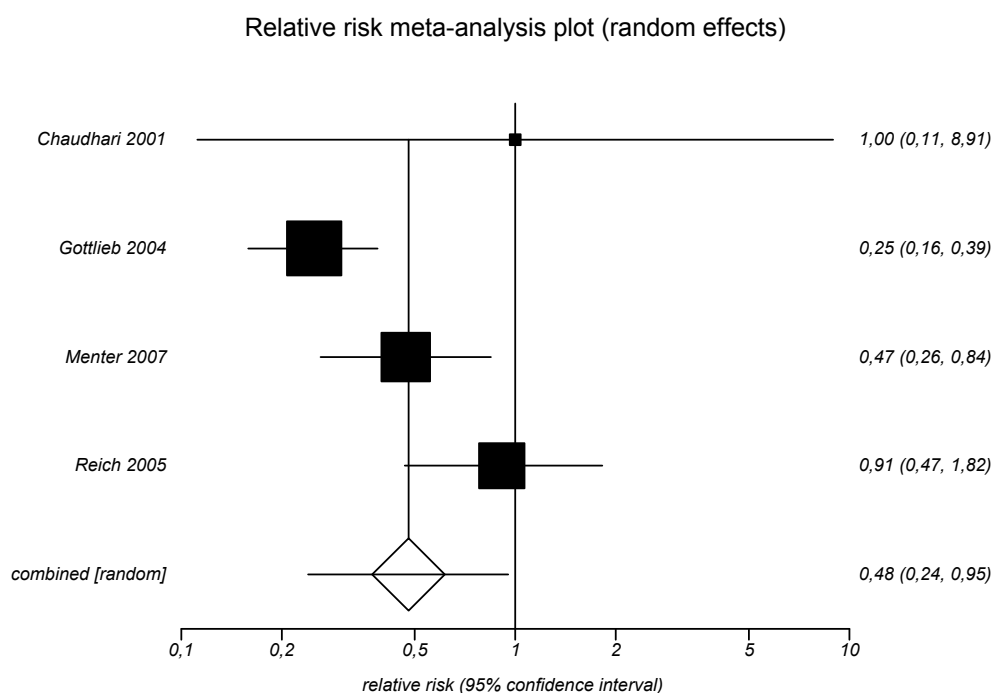


Tabela 121.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Chaudhari 2001	10 tygodni	1,00 [0,11; 8,91]	0,00 [-0,32; 0,32]	NS	5,84
Gottlieb 2004	30 tygodni	0,25 [0,16; 0,39]	-0,54 [-0,67; -0,39]	1,84 [1,49; 2,59]	34,47
Menter 2007	14 tygodni	0,47 [0,26; 0,84]	-0,06 [-0,12; -0,01]	16,33 [8,61; 72,45]	31,05
Reich 2005	24 tygodni	0,91 [0,47; 1,82]	-0,01 [-0,11; 0,06]	NS	28,64
Wynik metaanalizy	14-30 tygodni	0,48 [0,24; 0,95]	-0,16 [-0,35; 0,04]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,413421 (df = 3) P = 0,0154				GRADE: wysoki	

9.6.6. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Przypadki wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w 3 pracach porównujących infliksimab z placebo (Chaudhari 2001, Menter 2007, Reich 2005). W żadnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 122).

Tabela 122.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	INF n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Chaudhari 2001	10 tygodni	1/11 (9%)	0/11 (0%)	bd	5/5
Menter 2007	14 tygodni	16/314 (5%)	5/208 (2%)	bd	4/5
Reich 2005	24 tygodni	27/298 (9%)	5/76 (7%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników 3 badań nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,71 [0,89; 3,29]). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 47, Tabela 123).

Rysunek 47.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)

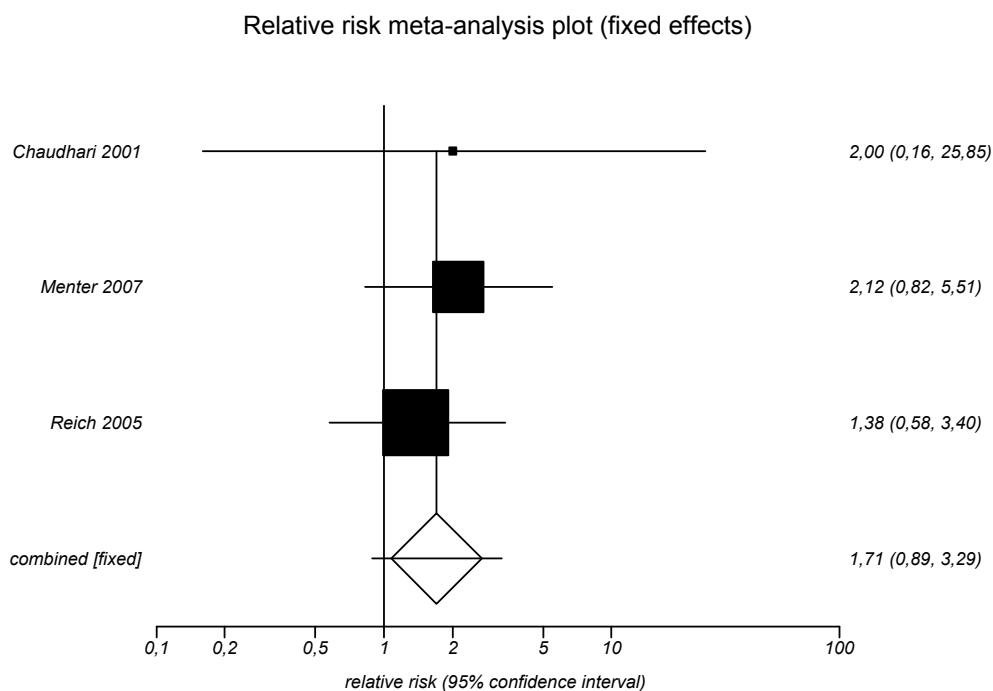


Tabela 123.
Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Chaudhari 2001	10 tygodni	2,00 [0,16; 25,85]	0,05 [-0,19; 0,39]	NS	3,45
Menter 2007	14 tygodni	2,12 [0,82; 5,51]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	41,53

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Reich 2005	24 tygodni	1,38 [0,58; 3,40]	0,03 [-0,06; 0,08]	NS	55,01
Wynik metaanalizy	14-30 tygodni	1,71 [0,89; 3,29]	0,03 [0,00; 0,06]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,402207 (df = 2) P = 0,8178				GRADE: średni	

9.6.7. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimabu z placebo po 10 tygodniach obserwacji (Tabela 124).

Tabela 124.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
Działania niepożądane ogółem	RR=1,21 [1,10; 1,33]	NNH=7,86 [5,28; 15,33]
Poważne działania niepożądane	RR=1,93 [0,88; 4,24]	NS
Infekcje	RR=1,04 [0,85; 1,28]	NS
Poważne infekcje	RR=1,03 [0,08; 13,79]	NS
Wycofanie z badania ogółem	RR=0,48 [0,24; 0,95]	NS*
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=1,71 [0,89; 3,29]	NS

*-różnica dla parametrów względnych nieistotna statystycznie, dlatego nie obliczono NNT

9.7. Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie ustekinumabu z placebo po 12 tygodniach leczenia na podstawie wyników 2 badań RCT (Leonardi 2008 i Papp 2008). Analizę przeprowadzono w podziale ze względu na dawkę UST: 45 mg oraz 90 mg.

9.7.1. Zgony

W żadnym z włączonych badań nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów (Tabela 125).

Tabela 125.
Wystąpienie zgonu dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Jadad
UST 45 mg				
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	bd/255	bd/255	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	bd/409	bd/410	4/5
UST 90 mg				
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	bd/256	bd/255	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	bd/411	bd/410	4/5
GRADE: nie dotyczy				

9.7.2. Odpowiedź PASI75

Uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo. W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu zarówno w dawce 45 mg oraz 90 mg (Tabela 126).

Tabela 126.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	171/255 (67%)	8/255 (3%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	273/409 (67%)	15/410 (4%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	170/256 (66%)	8/255 (3%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	311/411 (76%)	15/410 (4%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=19,33 [12,89; 28,99]), jak również dla ustekinumabu w dawce 90 mg (RB=20,85 [13,92; 31,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 48, Rysunek 49).

NNT wynosi 1,58 [1,49; 1,68], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75 (Tabela 127).

NNT wynosi 1,46 [1,38; 1,54], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI75 (Tabela 128).

Rysunek 48.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

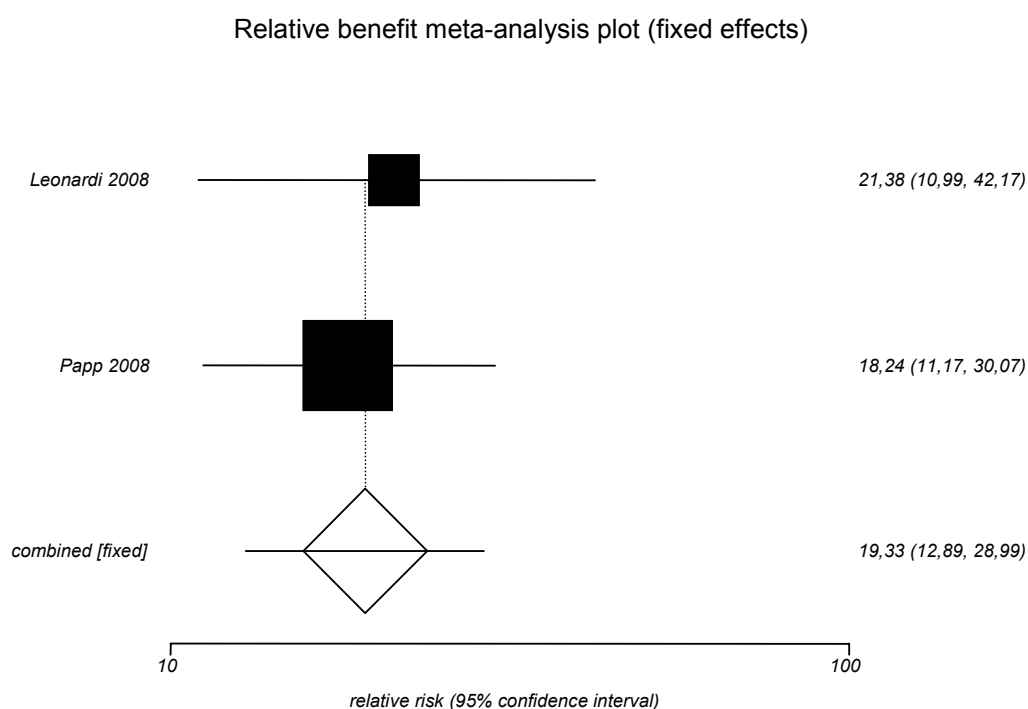


Tabela 127.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	21,38 [10,99; 42,17]	0,64 [0,57; 0,70]	1,56 [1,43; 1,74]	34,81
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	18,24 [11,17; 30,07]	0,63 [0,58; 0,68]	1,59 [1,47; 1,72]	65,19
Wynik metaanalizy	12 tygodni	19,33 [12,89; 28,99]	0,63 [0,60; 0,67]	1,58 [1,49; 1,68]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,133285 (df = 1) P = 0,7151				GRADE: wysoki	

Rysunek 49.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

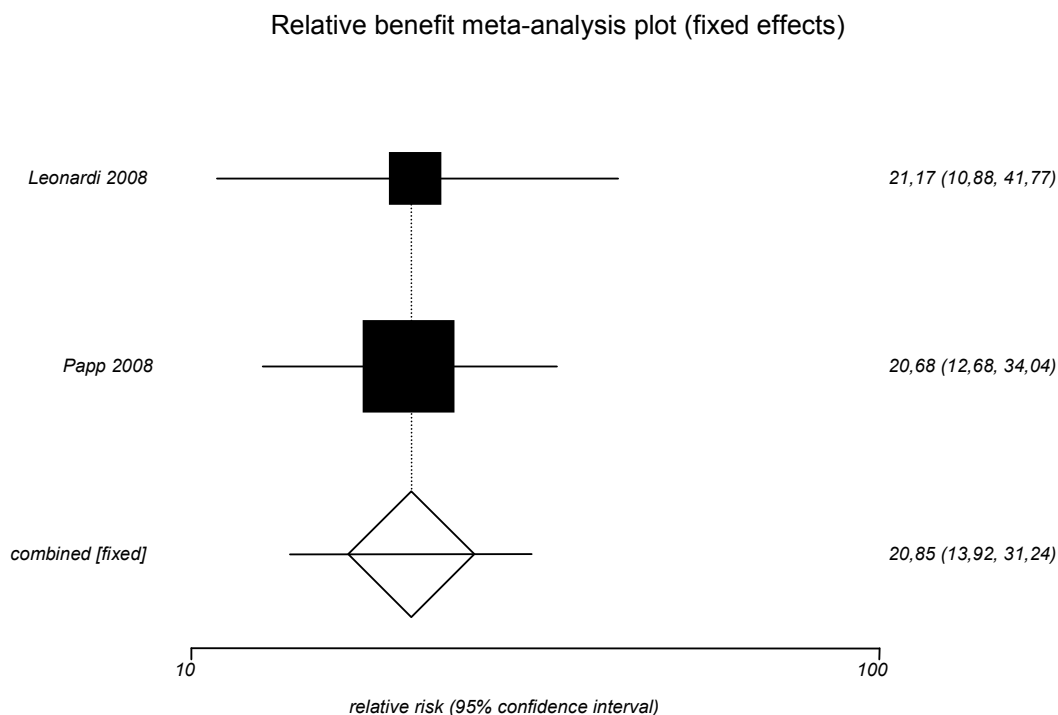


Tabela 128.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	21,17 [10,88; 41,77]	0,63 [0,57; 0,69]	1,58 [1,45; 1,76]	34,80
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	20,68 [12,68; 34,04]	0,72 [0,67; 0,76]	1,39 [1,31; 1,49]	65,20
Wynik metaanalizy	12 tygodni	20,85 [13,92; 31,24]	0,69 [0,65; 0,72]	1,46 [1,38; 1,54]	10,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,002847 (df = 1) P = 0,9575				GRADE: wysoki	

9.7.3. Odpowiedź PASI50

Uzyskanie odpowiedzi PASI50 analizowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo, w których stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu niezależnie od podawanej dawki (Tabela 129).

Tabela 129.
Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	213/255 (84%)	26/255 (10%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	342/409 (84%)	41/410 (10%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	220/256 (86%)	26/255 (10%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	367/411 (89%)	41/410 (10%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI50 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=8,30 [6,59; 10,44]), jak również dla ustekinumabu w dawce 90 mg (RB=8,73 [6,95; 10,98]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 50, Rysunek 51).

NNT wynosi 1,36 [1,30; 1,43], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50 (Tabela 130).

NNT wynosi 1,28 [1,23; 1,34], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI50 (Tabela 131).

Rysunek 50.
Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

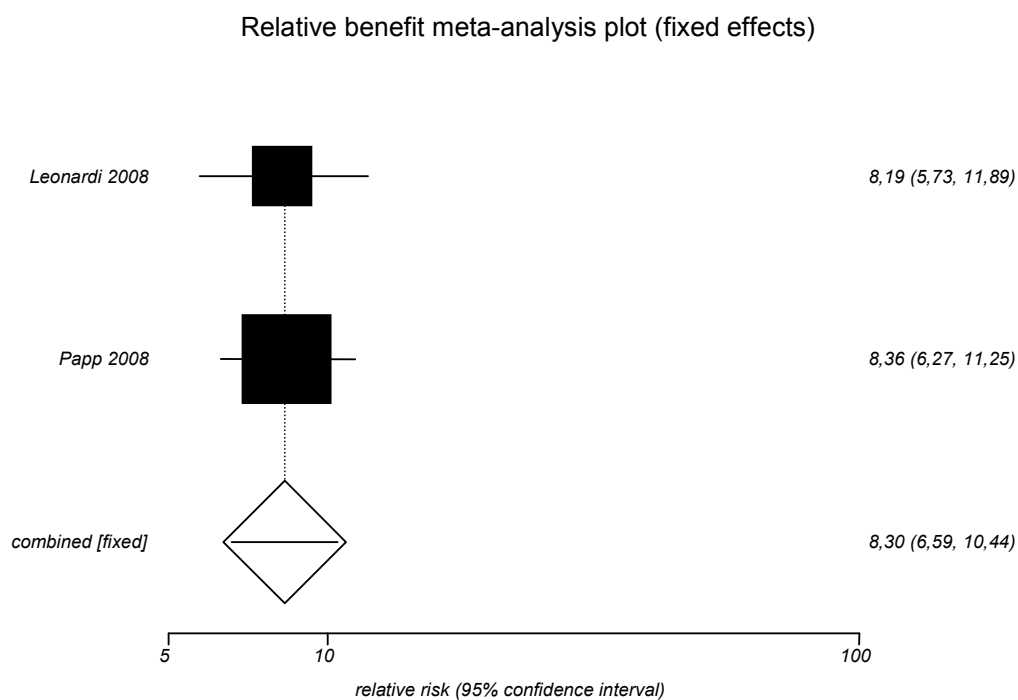


Tabela 130.
Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	8,19 [5,73; 11,89]	0,73 [0,67; 0,79]	1,36 [1,27; 1,49]	38,83
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	8,36 [6,27; 11,25]	0,74 [0,69; 0,78]	1,36 [1,28; 1,46]	61,17
Wynik metaanalizy	12 tygodni	8,30 [6,59; 10,44]	0,74 [0,70; 0,77]	1,36 [1,30; 1,43]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,007267 (df = 1) P = 0,9321				GRADE: wysoki	

Rysunek 51.
Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

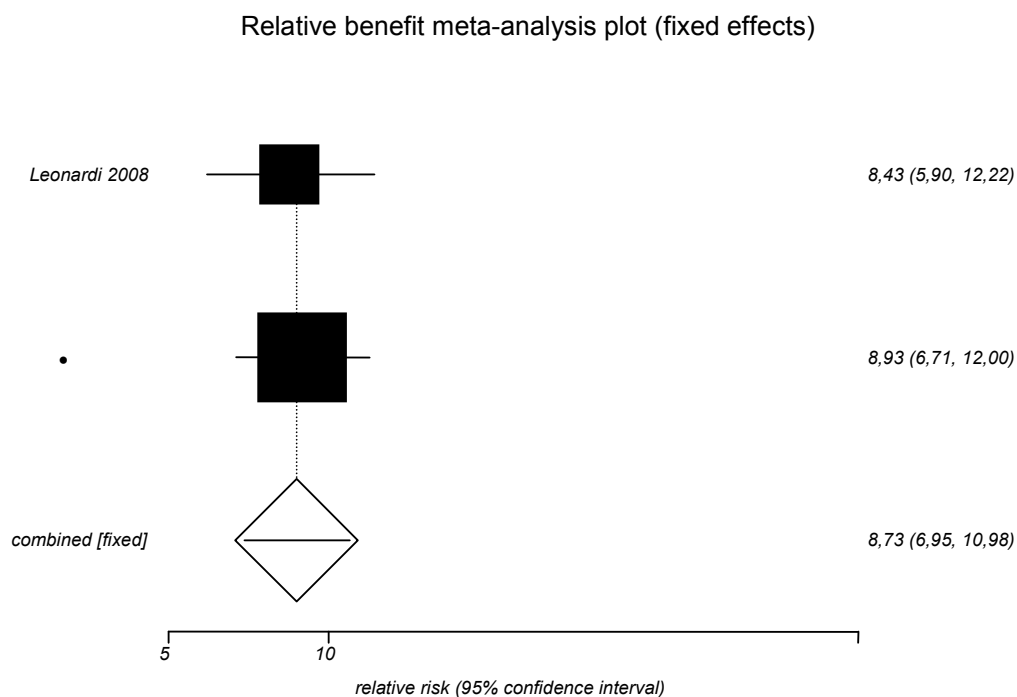


Tabela 131.
Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	8,43 [5,90; 12,22]	0,76 [0,70; 0,81]	1,32 [1,24; 1,44]	38,82
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	8,93 [6,71; 12,00]	0,79 [0,75; 0,83]	1,26 [1,20; 1,34]	61,18
Wynik metaanalizy	12 tygodni	8,73 [6,95; 10,98]	0,78 [0,75; 0,81]	1,28 [1,23; 1,34]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,058062 (df = 1) P = 0,8096				GRADE: wysoki	

9.7.4. Odpowiedź PASI90

Uzyskanie odpowiedzi PASI90 analizowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo, w których stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu niezależnie od podawanej dawki (Tabela 132).

Tabela 132.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	106/255 (42%)	5/255 (2%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	173/409 (42%)	3/410 (1%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	94/256 (37%)	5/255 (2%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	209/411 (51%)	3/410 (1%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=34,92 [17,44; 69,93]), jak również dla ustekinumabu w dawce 90 mg (RB=34,49 [8,97; 132,64]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 45 mg i placebo, zaobserwowano natomiast istotną statystycznie heterogeniczność dla porównania UST 90 mg i placebo, której przyczyn nie udało się ustalić (Rysunek 52, Rysunek 53)

NNT wynosi 2,45 [2,24; 2,70], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90 (Tabela 133).

NNT wynosi 2,35 [1,74; 3,64], co oznacza, że stosując u 3 pacjentów etanercept w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90 (Tabela 134).

Rysunek 52.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

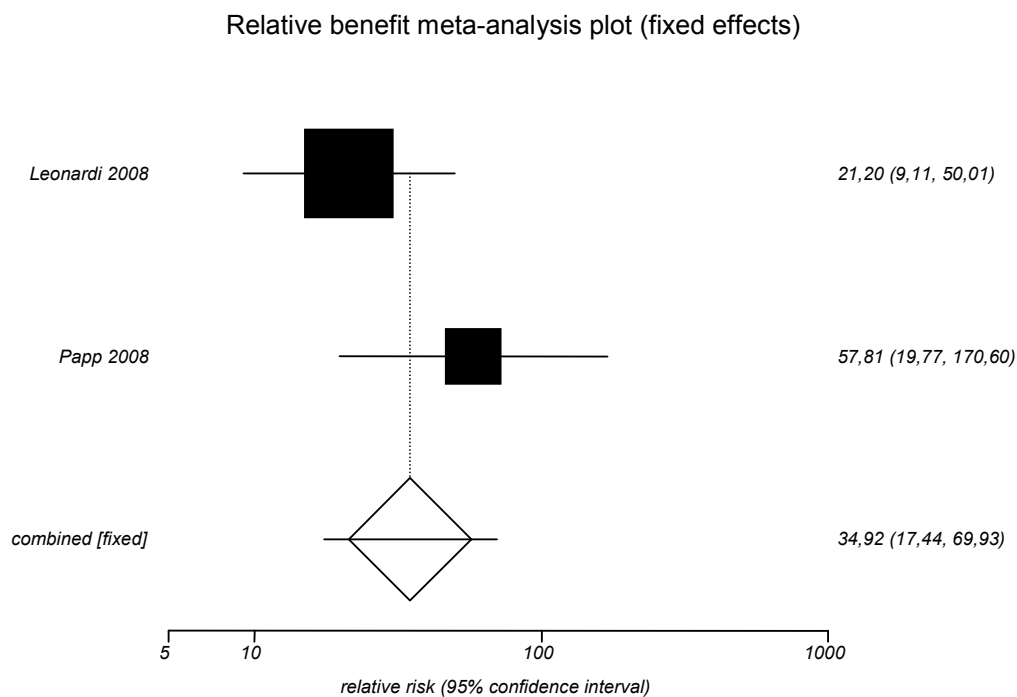


Tabela 133.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	21,20 [9,11; 50,01]	0,40 [0,33; 0,46]	2,52 [2,18; 2,99]	62,53
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	57,81 [19,77; 170,60]	0,42 [0,37; 0,46]	2,41 [2,15; 2,72]	37,47
Wynik metaanalizy	12 tygodni	34,92 [17,44; 69,93]	0,41 [0,37; 0,45]	2,45 [2,24; 2,70]	10,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,995516 (df = 1) P = 0,1578				GRADE: wysoki	

Rysunek 53.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

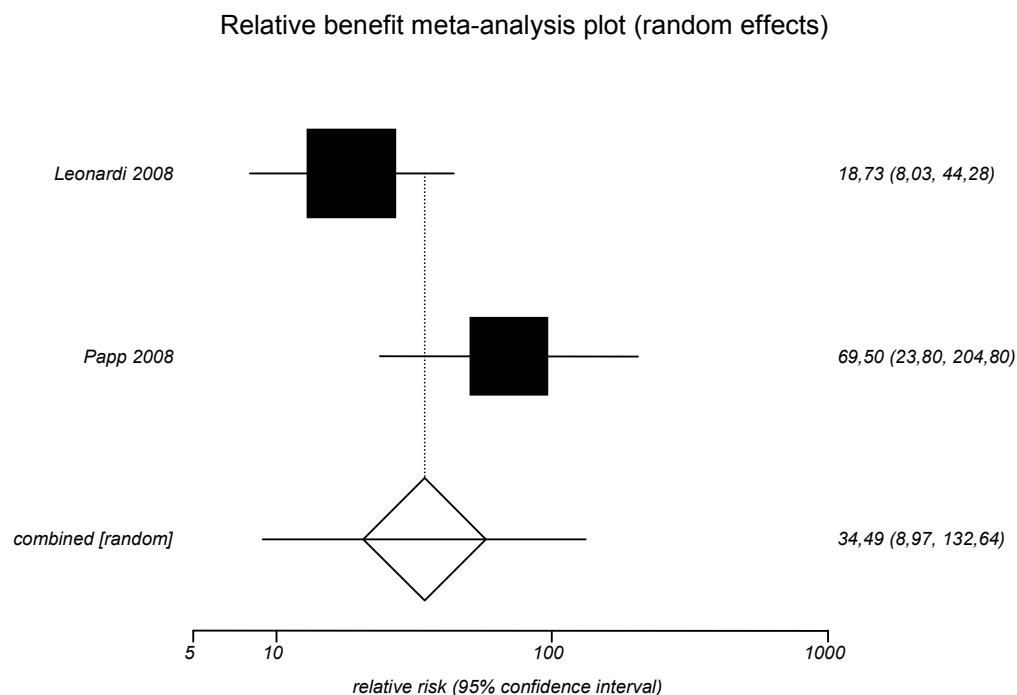


Tabela 134.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	18,73 [8,03; 44,28]	0,35 [0,29; 0,41]	2,88 [2,44; 3,48]	53,44
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	69,50 [23,80; 204,80]	0,50 [0,45; 0,55]	2,00 [1,82; 2,21]	46,56
Wynik metaanalizy	12 tygodni	34,49 [8,97; 132,64]	0,43 [0,28; 0,58]	2,35 [1,74; 3,64]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,541526 (df = 1) P = 0,05999				GRADE: wysoki	

9.7.5. Odpowiedź PASI100

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo, w których stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu niezależnie od podawanej dawki (Tabela 135).

Tabela 135.
Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	32/255 (13%)	0/255 (0%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	74/409 (18%)	0/410 (0%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	28/256 (11%)	0/255 (0%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	75/411 (18%)	0/410 (0%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI100 jest istotnie statystycznie większe, zarówno dla ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=106,16 [14,86; 758,26]), jak również dla ustekinumabu w dawce 90 mg (RB=102,69 [14,37; 733,80]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 54, Rysunek 55).

NNT wynosi 6,26 [5,33; 7,60], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI100 (Tabela 136).

NNT wynosi 6,48 [5,49; 7,88], co oznacza, że stosując u 7 pacjentów etanercept w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać odpowiedź PASI90 (Tabela 137).

Rysunek 54.
Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

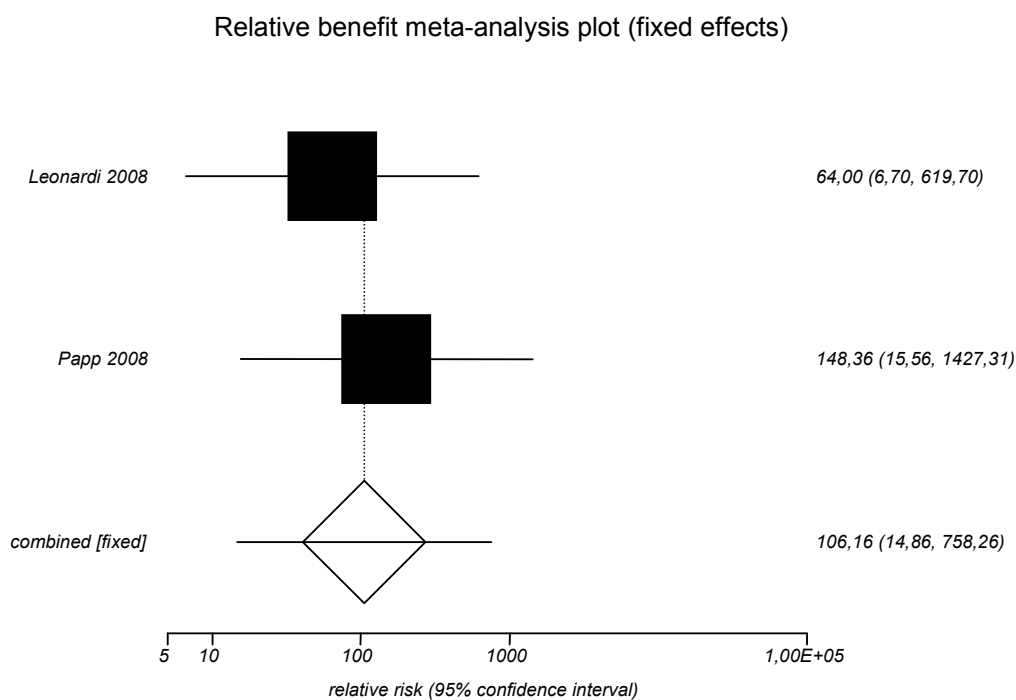


Tabela 136.
Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	64,00 [6,70; 619,70]	0,13 [0,09; 0,17]	7,97 [5,82; 11,08]	50,03
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	148,36 [15,56; 1427,31]	0,18 [0,15; 0,22]	5,53 [4,52; 6,82]	49,97
Wynik metaanalizy	12 tygodni	106,16 [14,86; 758,26]	0,16 [0,13; 0,19]	6,26 [5,33; 7,60]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,182335 (df = 1) P = 0,6694				GRADE: wysoki	

Rysunek 55.
Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

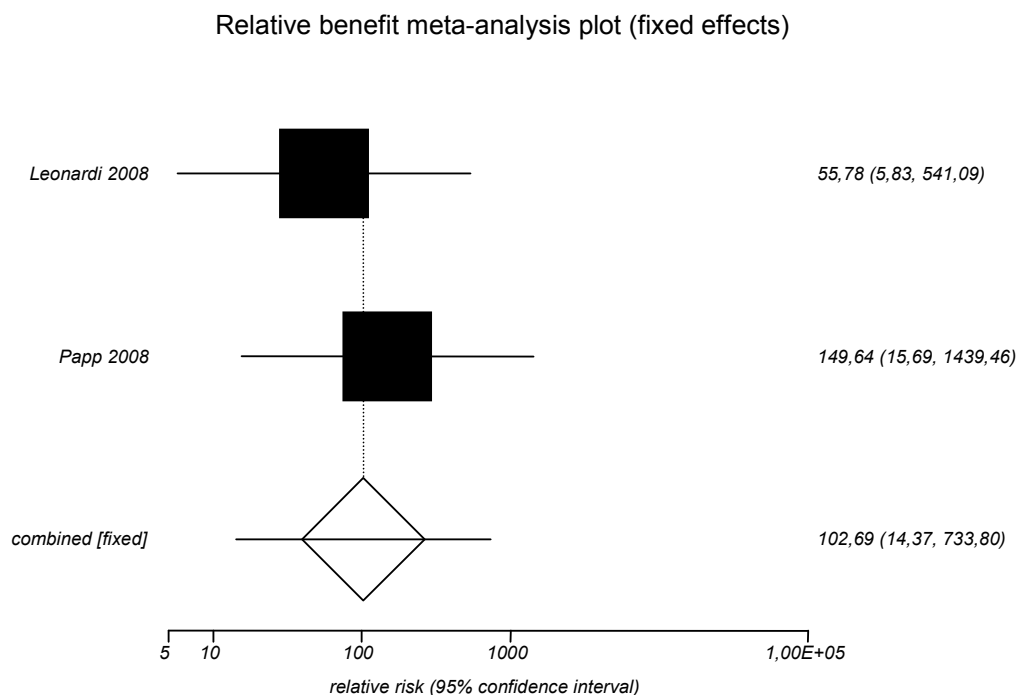


Tabela 137.
Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	55,78 [5,83; 541,09]	0,11 [0,08; 0,15]	9,14 [6,51; 13,03]	50,02
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	149,64 [15,69; 1439,46]	0,18 [0,15; 0,22]	5,48 [4,49; 6,75]	49,98
Wynik metaanalizy	12 tygodni	102,69 [14,37; 733,80]	0,15 [0,13; 0,18]	6,48 [5,49; 7,88]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,254232 (df = 1) P = 0,6141				GRADE: wysoki	

9.7.6. Zmiana wyniku DLQI

Zmianę jakości życia mierzoną za pomocą skali DLQI analizowano w obu pracach po 12 tygodniach obserwacji. W obu pracach stwierdzono przewagę obu dawek ustekinumabu nad placebo (Tabela 138).

Tabela 138.

Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
UST 45 mg							
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	254	-8,00 (6,87)	252	-0,6 (5,97)	<0,001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	401	-9,3 (7,12)	400	-0,5 (5,66)	bd	4/5
UST 90 mg							
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	249	-8,7 (6,47)	252	-0,6 (5,97)	<0,001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	402	-10,0 (6,67)	400	-0,5 (5,66)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników badań wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ustekinumabu w dawce 45 mg (WMD=-8,14 [-9,51; -6,77]), jak i 90 mg (WMD=-8,84 [-10,21; -7,47]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, która może wynikać z niewielkiej liczby badań w metaanalizie (Rysunek 56, Rysunek 57, Tabela 139, Tabela 140).

Rysunek 56.

Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

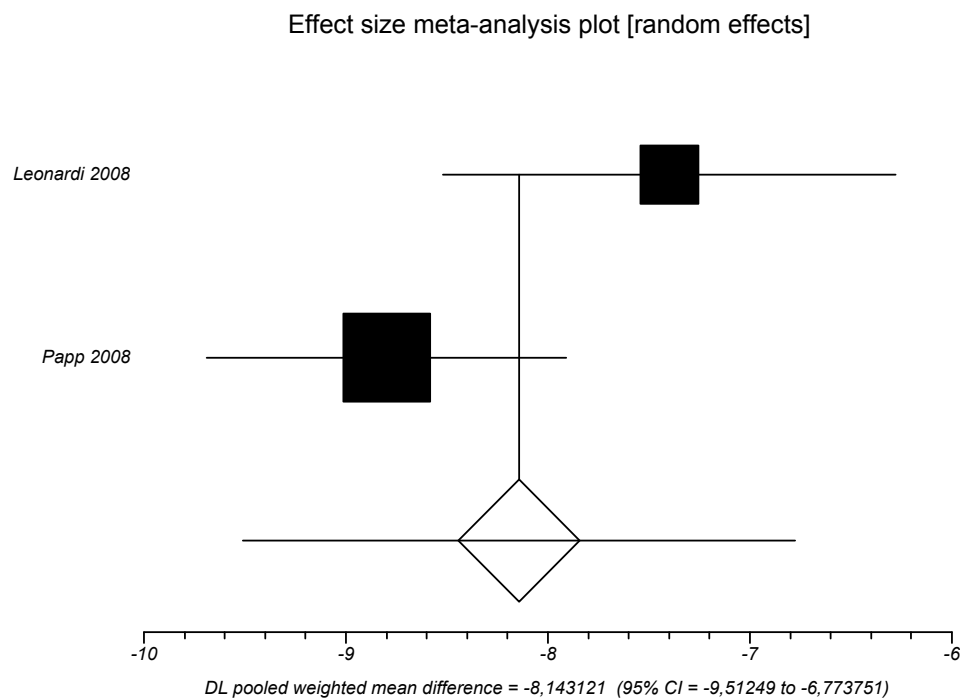


Tabela 139.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	UST	PLC		
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	254	252	-7,4 [-8,52; -6,28]	12 tygodni
Papp 2008 (PHOENIX 2)	401	400	-8,8 [-9,69; -7,91]	12 tygodni
Wynik metaanalizy	654	652	-8,14 [-9,51; -6,77]	12 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,672092 (df = 1) P = 0,0553				GRADE: wysoki

Rysunek 57.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

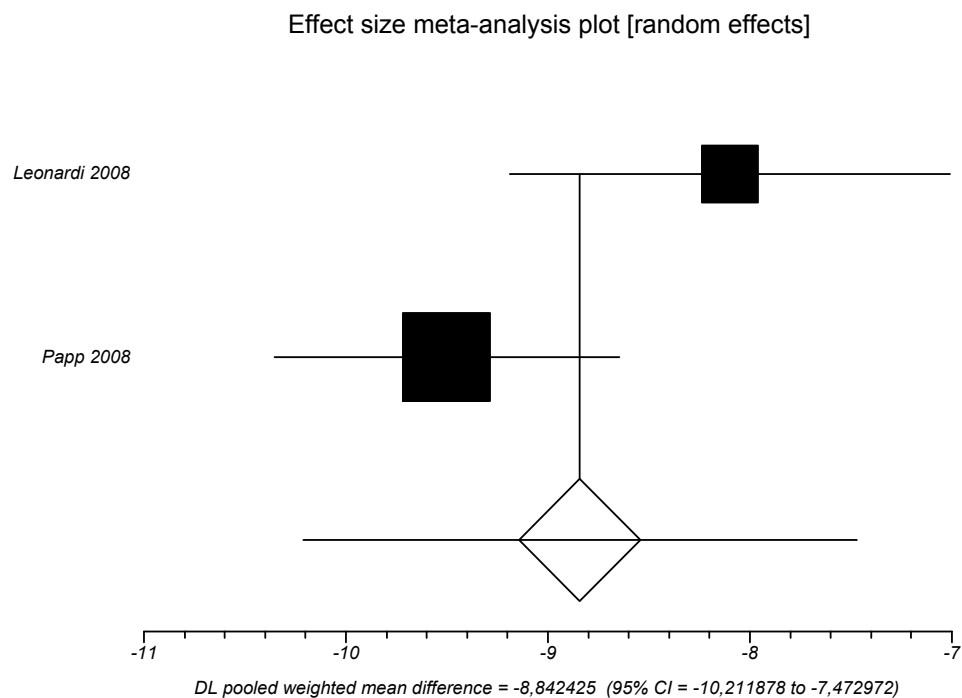


Tabela 140.
Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	UST	PLC		
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	249	252	-8,1 [-9,19; -7,01]	12 tygodni
Papp 2008 (PHOENIX 2)	402	400	-9,5 [-10,36; -8,64]	12 tygodni

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	UST	PLC		
Wynik metaanalizy	651	652	-8,84 [-10,21; -7,47]	12 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,917602 (df = 1) P = 0,0478				GRADE: wysoki

9.7.7. Względna zmiana wyniku PASI

Względną zmianę wyniku PASI, zdefiniowaną jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyrażoną w procentach, analizowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 141).

Tabela 141.

Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST		PLC		Wartość p*	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)		
45 mg							
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	255	75,6 (27,04)	253	7,00 (30,77)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	405	77 (25,78)	404	4,9 (34,78)	bd	4/5
90 mg							
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	251	77,2 (23,67)	253	7,00 (30,77)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	407	82,1 (22,57)	404	4,9 (34,78)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ustekinumabu w dawce 45 mg (WMD=70,66 [67,42; 73,89]) oraz 90 mg (WMD=73,82 [66,97; 80,68]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań dla dawki UST 45 mg. Stwierdzono natomiast heterogeniczność w metaanalizie dla UST w dawce 90 mg, która może wynikać z niewielkiej liczby włączonych badań (Rysunek 58, Rysunek 59, Tabela 142, Tabela 143).

Rysunek 58.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

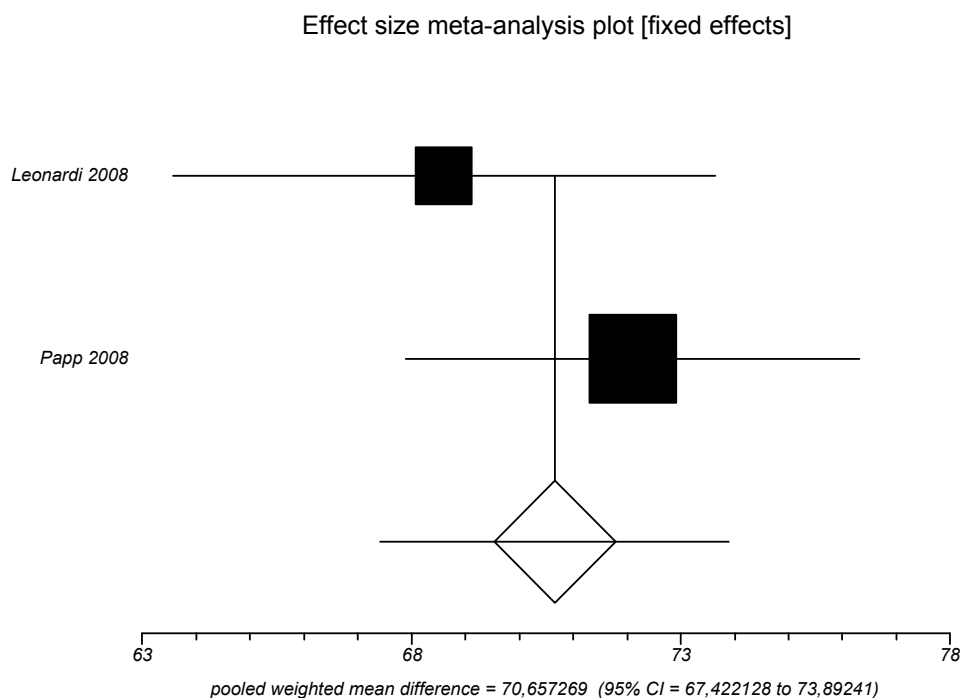


Tabela 142.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	UST	PLC		
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	255	253	68,6 [63,56; 73,64]	12 tygodni
Papp 2008 (PHOENIX 2)	405	404	72,1 [67,88; 76,32]	12 tygodni
Wynik metaanalizy	660	657	70,66 [67,42; 73,89]	12 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,089397 (df = 1) P = 0,2966				GRADE: wysoki

Rysunek 59.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

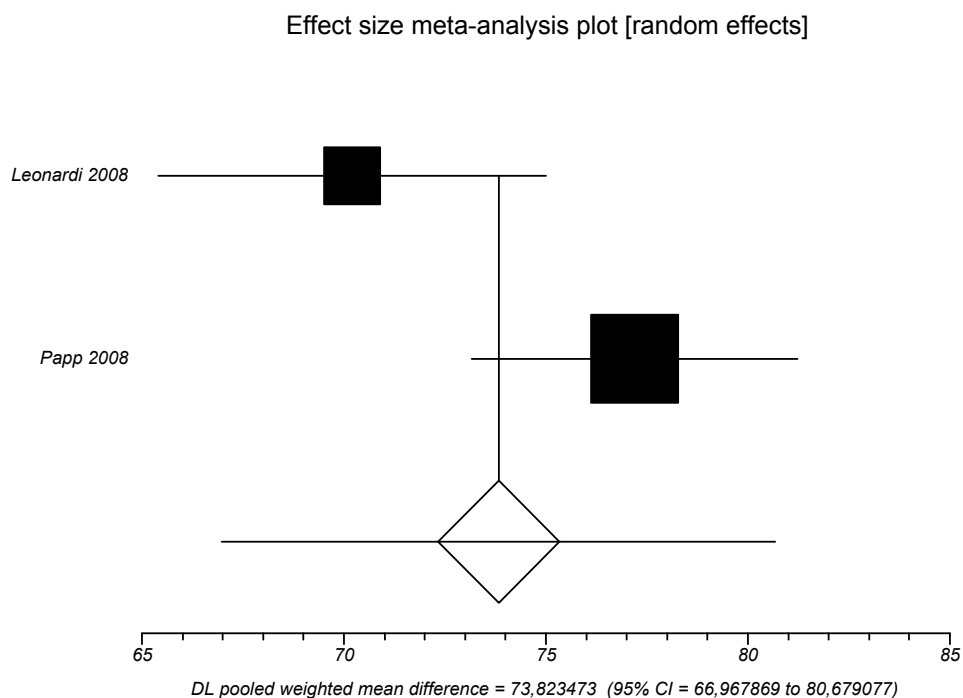


Tabela 143.
Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Liczebność próby		WMD [95%CI] ^a	Okres obserwacji
	UST	PLC		
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	251	253	70,2 [65,41; 74,99]	12 tygodni
Papp 2008 (PHOENIX 2)	407	404	77,2 [73,17; 81,23]	12 tygodni
Wynik metaanalizy	658	657	73,82 [66,97; 80,68]	12 tygodni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,794427 (df = 1) P = 0,0286				GRADE: wysoki

9.7.8. Zmiana wyniku SF-PCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 PCS analizowano w 1 z 2 włączonych do analizy prac porównujących ustekinumab z placebo (Leonardi 2008), w której stwierdzono znamienne różnice na korzyść ustekinumabu zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg (Tabela 144).

Tabela 144.
Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres	UST	PLC	Wartość	MD [95% CI]	Jadad
---------	-------	-----	-----	---------	-------------	-------

	obserwacji	N	M (SD)	N	M (SD)	p*		
45 mg								
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	255	2,00 (7,4)	255	-0,51 (7,50)	<0,001	2,51 [1,22 3,80]	5/5
90 mg								
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	256	3,2 (7,6)	255	-0,51 (7,5)	<0,001	3,71 [2,40; 5,02]	4/5
GRADE: wysoki								

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

9.7.9. Zmiana wyniku SF-MCS

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 MCS analizowano w 1 z 2 prac porównujących ustekinumab z placebo (Leonardi 2008), w której po 12 tygodniach stwierdzono znamienne różnice na korzyść ustekinumabu w obu dawkach (Tabela 145).

Tabela 145.
Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST		PLC		Wartość p*	MD [95% CI]	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
45 mg								
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	255	2,1 (9,3)	255	-1,3 (7,5)	<0,001	3,40 [1,93; 4,87]	5/5
90 mg								
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	256	2,5 (9,5)	255	-1,3 (7,5)	<0,001	3,80 [2,32; 5,28]	4/5
GRADE: wysoki								

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

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

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA podano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo. W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu niezależnie od podawanej dawki (Tabela 146).

Tabela 146.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
---------	------------------	----------------	----------------	------------	-------

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	154/255 (60%)	10/255 (4%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	278/409 (68%)	20/410 (5%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	158/256 (62%)	10/255 (4%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	302/411 (73%)	20/410 (5%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=14,42 [10,12; 20,55]) oraz dawce 90 mg (RB=15,29 [10,74; 21,77]).

NNT wynosi 1,65 [1,55; 1,77], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta”.

NNT wynosi 1,55 [1,46; 1,65], co oznacza, że stosując u 2 pacjentów ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta”. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań (Rysunek 60, Rysunek 61, Tabela 148, Tabela 149).

Rysunek 60.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

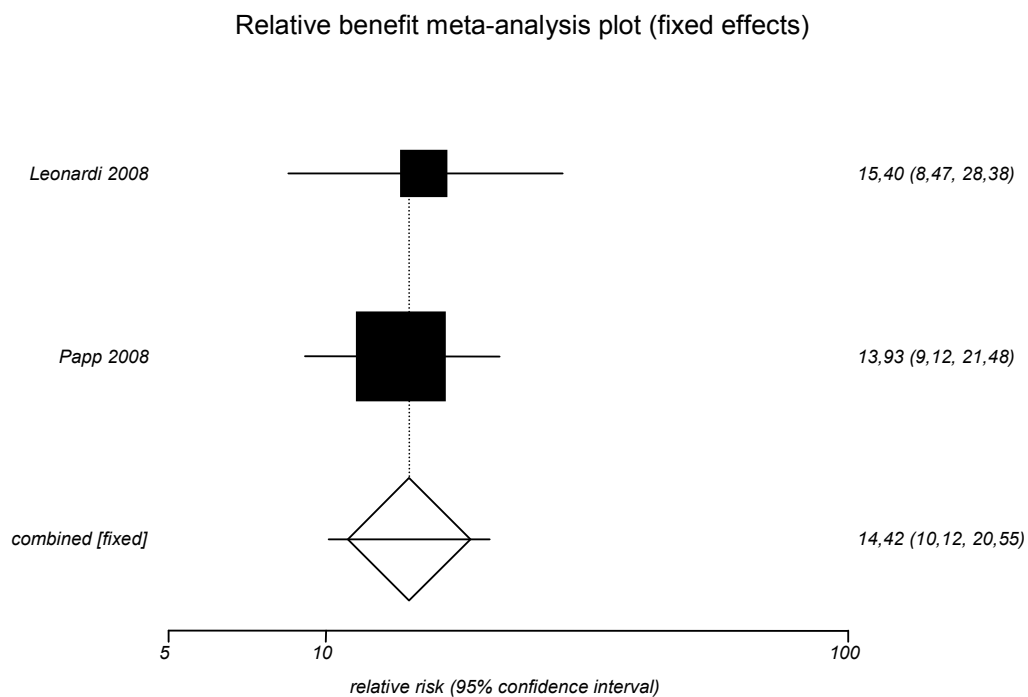


Tabela 147.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	15,40 [8,47; 28,38]	0,56 [0,50; 0,63]	1,77 [1,60; 2,01]	33,36
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	13,93 [9,12; 21,48]	0,63 [0,58; 0,68]	1,58 [1,47; 1,73]	66,94
Wynik metaanalizy	12 tygodni	14,42 [10,12; 20,55]	0,61 [0,57; 0,64]	1,65 [1,55; 1,77]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,067972 (df = 1) P = 0,7943				GRADE: wysoki	

Rysunek 61.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

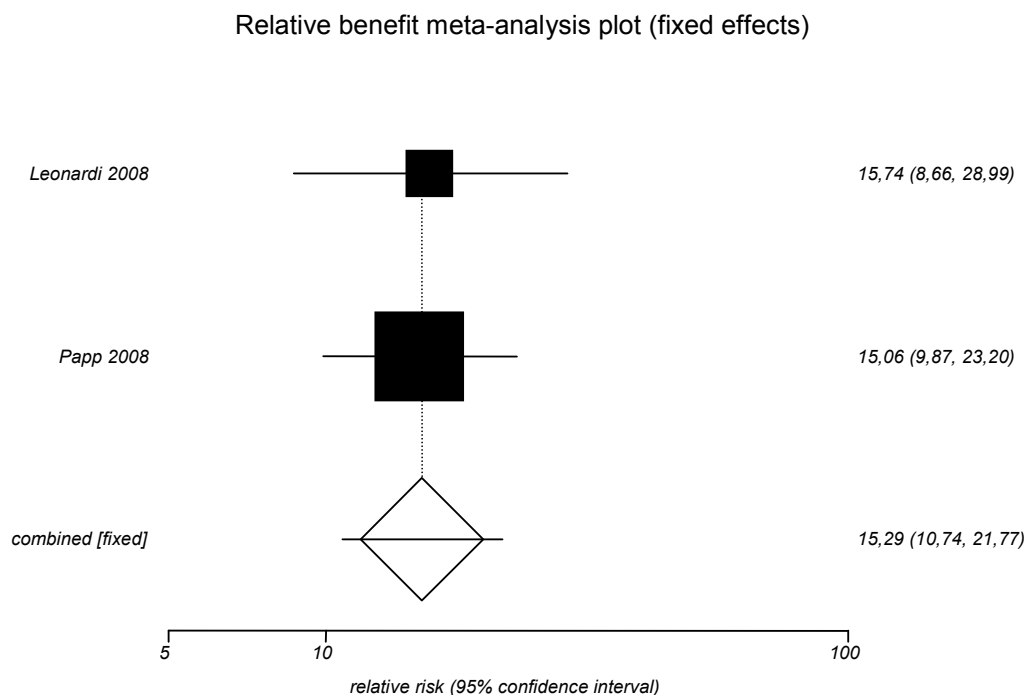


Tabela 148.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	15,74 [8,66; 28,99]	0,58 [0,51; 0,64]	1,73 [1,56; 1,96]	33,35
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	15,06 [9,87; 23,20]	0,69 [0,64; 0,73]	1,46 [1,37; 1,57]	66,65
Wynik metaanalizy	12 tygodni	15,29 [10,74; 21,77]	0,64 [0,61; 0,68]	1,55 [1,46; 1,65]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,013083 (df = 1) P = 0,9089				GRADE: wysoki	

9.7.11. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” w skali PGA podano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo. W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu niezależnie od podawanej dawki (Tabela 149).

Tabela 149.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	47/255 (18%)	1/255 (<1%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	93/409 (23%)	0/410 (0%)	<0,0001	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	45/256 (18%)	1/255 (<1%)	<0,0001	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	115/411 (28%)	0/410 (0%)	<0,0001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dwóch badań dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ustekinumabu w dawce 45 mg (RB=93,45 [18,77; 465,23]) oraz dawce 90 mg (RB=106,33 [21,37; 529,00]).

NNT wynosi 4,78 [4,16; 5,61], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę PGA „czysta”.

NNT wynosi 4,19 [3,69; 4,86], co oznacza, że stosując u 5 pacjentów ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uzyskać ocenę PGA „czysta”.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań dla dawki UST 45 mg oraz 90 mg (Rysunek 62, Rysunek 63, Tabela 150, Tabela 151)

Rysunek 62.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

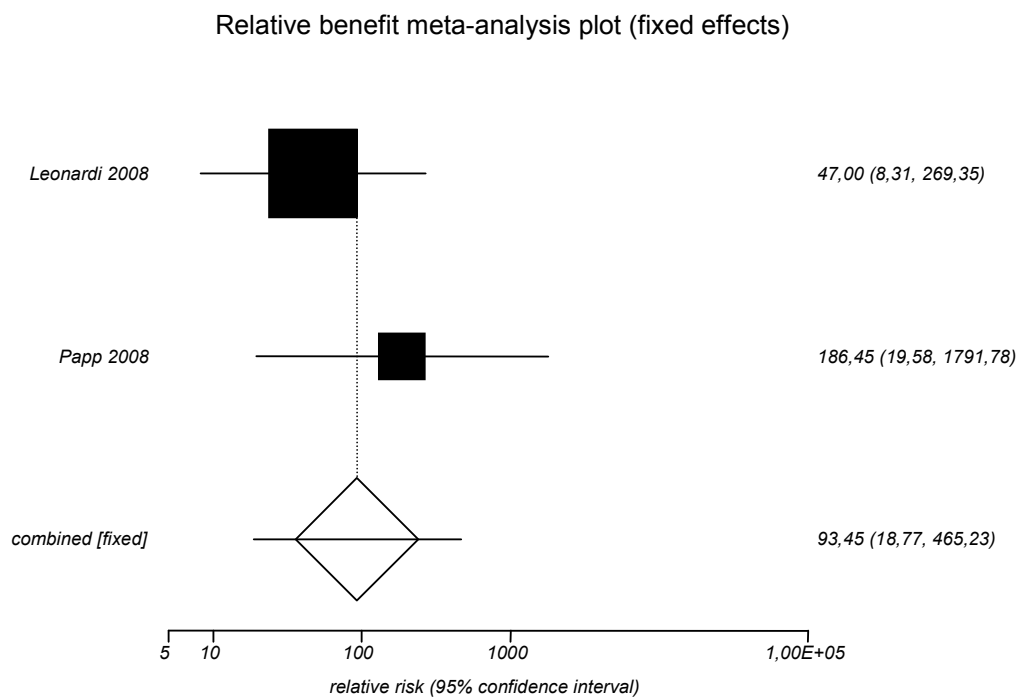


Tabela 150.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	47,00 [8,31; 269,35]	0,18 [0,14; 0,23]	5,54 [4,29; 7,33]	66,69
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	186,45 [19,58; 1791,78]	0,23 [0,19; 0,27]	4,40 [3,70; 5,28]	33,31
Wynik metaanalizy	12 tygodni	93,45 [18,77; 465,23]	0,21 [0,18; 0,24]	4,78 [4,16; 5,61]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,703948 (df = 1) P = 0,4015				GRADE: wysoki	

Rysunek 63.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

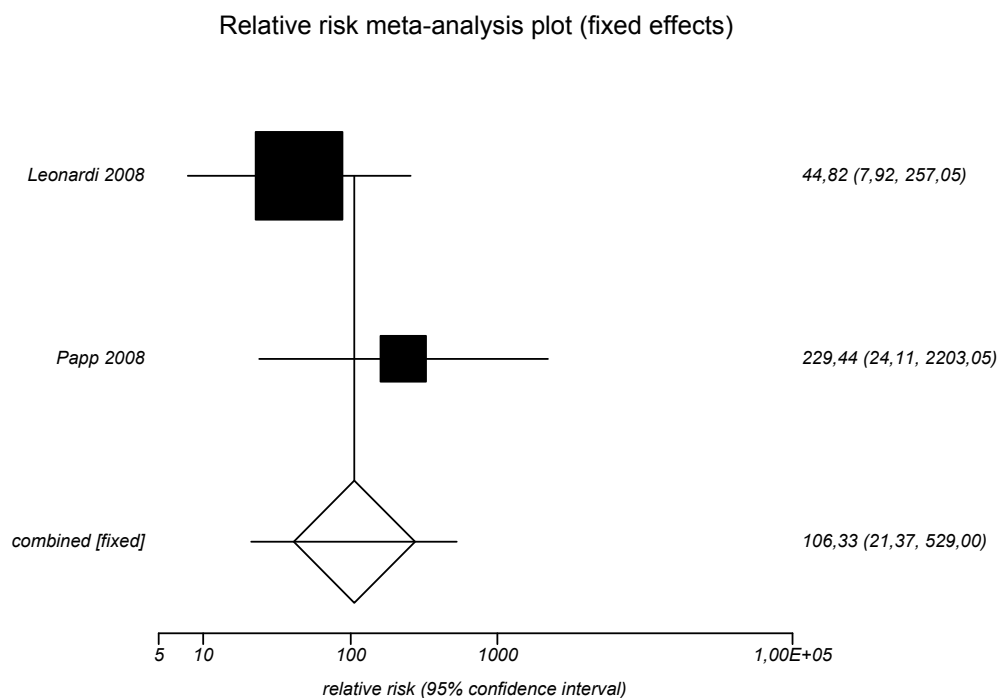


Tabela 151.
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	44,82 [7,92; 257,05]	0,17 [0,13; 0,22]	5,82 [4,47; 7,76]	66,68
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	229,44 [24,11; 2203,05]	0,28 [0,24; 0,33]	3,57 [3,08; 4,19]	33,31
Wynik metaanalizy	12 tygodni	106,33 [21,37; 529,00]	0,24 [0,21; 0,27]	4,19 [3,69; 4,86]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,0370774 (df = 1) P = 0,31				GRADE: wysoki	

9.7.12. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumabu z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 152, Tabela 153).

Tabela 152.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	RB = 19,33 [12,89; 28,99]	NNT = 1,58 [1,49; 1,68]
PASI50	RB = 8,30 [6,59; 10,44]	NNT = 1,36 [1,30; 1,43]
PASI90	RB = 34,92 [17,44; 69,93]	NNT = 2,45 [2,24; 2,70]
PASI100	RB = 106,16 [14,86; 758,26]	NNT = 6,26 [5,33; 7,60]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB = 14,42 [10,12; 20,55]	NNT = 1,65 [1,55; 1,77]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	RB = 93,45 [18,77; 465,23]	NNT = 4,78 [4,16; 5,61]
Punkty końcowe mierzalne		
Względna zmiana wyniku PASI	WMD = 70,66 [67,42; 73,89]	x
Względna zmiana wyniku DLQI	WMD = -8,14 [-9,51; -6,77]	x

Tabela 153.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	RB = 20,85 [13,92; 31,24]	NNT = 1,46 [1,38; 1,54]
PASI50	RB = 8,73 [6,95; 10,98]	NNT = 1,28 [1,23; 1,34]
PASI90	RB = 34,49 [8,97; 132,64]	NNT = 2,35 [1,74; 3,64]
PASI100	RB = 102,69 [14,37; 733,80]	NNT = 6,48 [5,49; 7,88]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB = 15,29 [10,74; 21,77]	NNT = 1,55 [1,46; 1,65]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	RB = 106,33 [21,37; 529,00]	NNT = 4,19 [3,69; 4,89]
Punkty końcowe mierzalne		
Względna zmiana wyniku PASI	WMD = 73,82 [66,97; 80,68]	x
Względna zmiana wyniku DLQI	WMD = -8,84 [-10,21; -7,47]	x

9.8. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs placebo

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

9.8.1. Działania niepożądane ogółem

Wystąpienie działań niepożądanych ogółem raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 154).

Tabela 154.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	147/255 (58%)	123/255 (48%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	217/409 (53%)	204/410 (50%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	131/255 (51%)	123/255 (48%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	197/411 (48%)	204/410 (50%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienie działań niepożądanych w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z placebo (RR=1,11 [1,01; 1,24]). NNH wynosi 17,71 [9,09; 350,88], co oznacza, że stosując u 17 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich wystąpią działania niepożądane. Nie wykazano różnic pomiędzy ustekinumabem w dawce 90 mg a placebo w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,00 [0,90; 1,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 64, Rysunek 65, Tabela 156, Tabela 157).

Rysunek 64.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

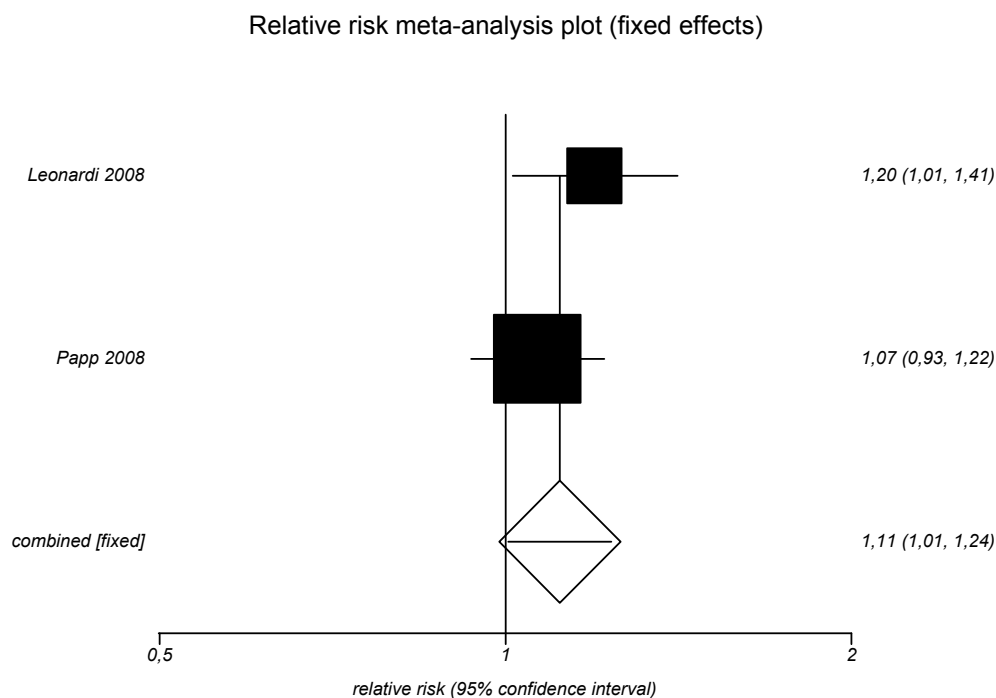


Tabela 155.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1,20 [1,01; 1,41]	0,09 [0,01; 0,18]	10,62 [5,57; 135,19]	37,64
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1,07 [0,93; 1,22]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	62,36
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,11 [1,01; 1,24]	0,06 [0,003; 0,11]	17,71 [9,09; 350,88]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,109936 (df = 1) P = 0,2921				GRADE: wysoki	

Rysunek 65.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

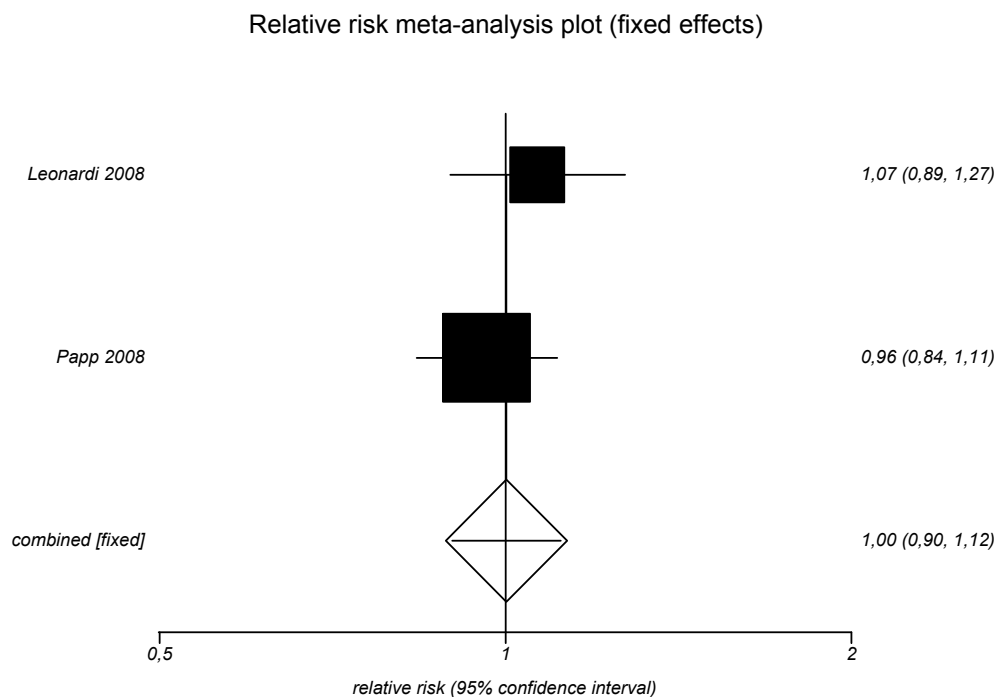


Tabela 156.
Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1,07 [0,89; 1,27]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	37,59
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,96 [0,84; 1,11]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	62,41
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,00 [0,90; 1,12]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,773342 (df = 1) P = 0,3792				GRADE: wysoki	

9.8.2. Poważne działania niepożądane

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 157).

Tabela 157.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	2/255 (1%)	2/255(1%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	8/409 (2%)	8/410 (2%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	4/255 (2%)	2/255(1%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	5/411 (1%)	8/410 (2%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem, zarówno w dawce 45 mg (RR=1,00 [0,42; 2,39]), jak i w dawce 90 mg, a placebo (RR=0,90 [0,37; 2,20]) w odniesieniu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 66, Rysunek 67, Tabela 158, Tabela 159).

Rysunek 66.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

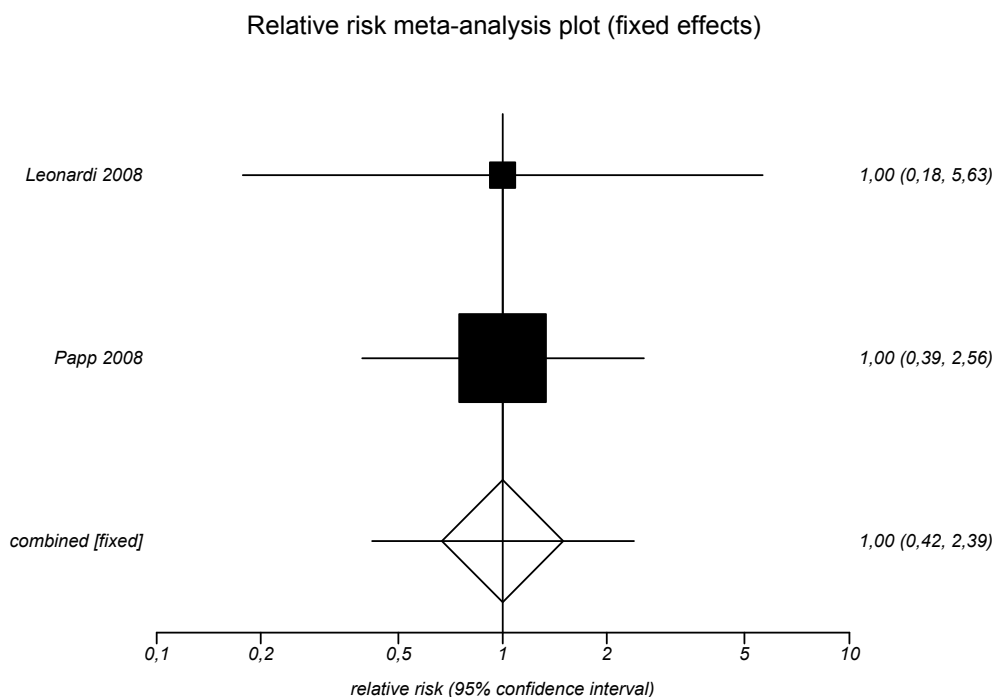


Tabela 158.
Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1,00 [0,18; 5,63]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	20,02
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1,00 [0,39; 2,56]	0,00 [-0,02 0,02]	NS	79,98
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,00 [0,42; 2,39]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000005 (df = 1) P = 0,9982				GRADE: średni	

Rysunek 67.
Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

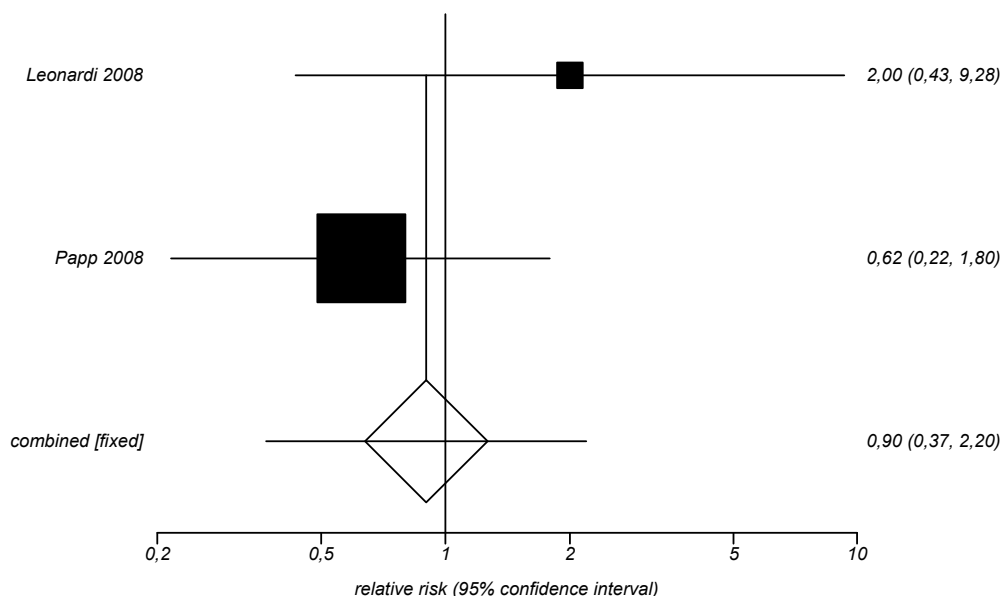


Tabela 159.
Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	2,00 [0,43; 9,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	19,98
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,62 [0,22; 1,80]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	80,02
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,90 [0,37; 2,20]	-0,002 [-0,01; 0,01]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,279832 (df = 1) P = 0,2579				GRADE: średni	

9.8.3. Infekcje

Wystąpienie infekcji raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 160).

Tabela 160.
Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	80/255 (31%)	68/255 (27%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	88/409 (22%)	82/410 (20%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	66/255 (26%)	68/255 (27%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	92/411 (22%)	82/410 (20%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną ustekinumabem w dawce 45 mg a placebo (RR=1,12 [0,93; 1,36]), jak i w dawce 90 mg a placebo (RR=1,05 [0,87; 1,28]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 68,

Rysunek 69, Tabela 161, Tabela 162).

Rysunek 68.
Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45mg vs placebo (metaanaliza)

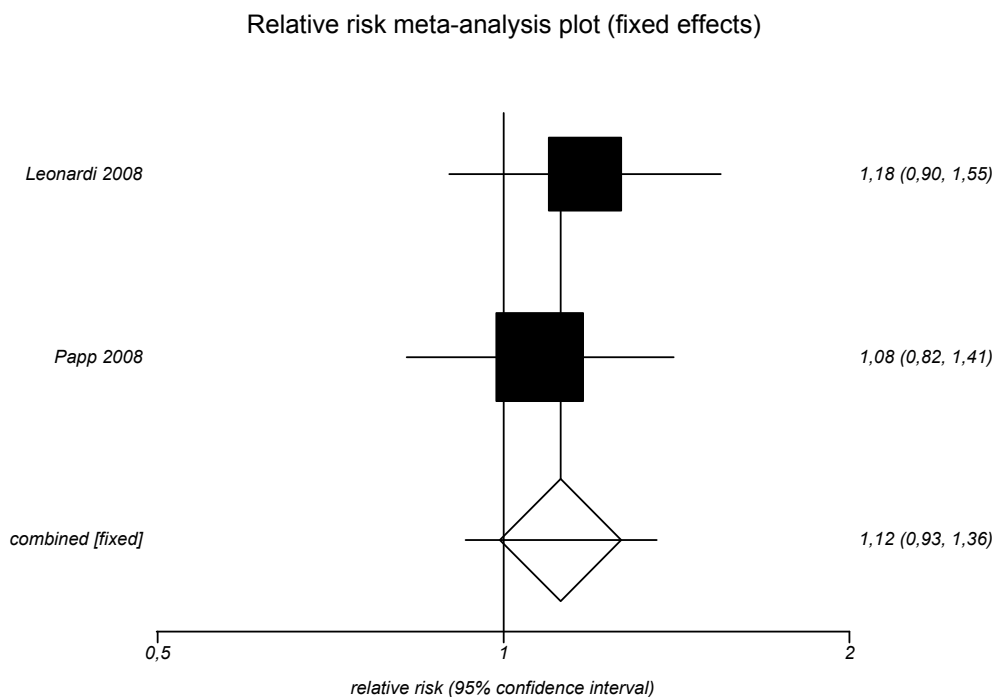


Tabela 161.
Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1,18 [0,90; 1,55]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS	45,36
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1,08 [0,82; 1,41]	0,02 [-0,04; 0,07]	NS	54,64
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,12 [0,93; 1,36]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS	100,00
<i>Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,210975 (df = 1) P = 0,646</i>				GRADE: średni	

Rysunek 69.
Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (meta analiza)

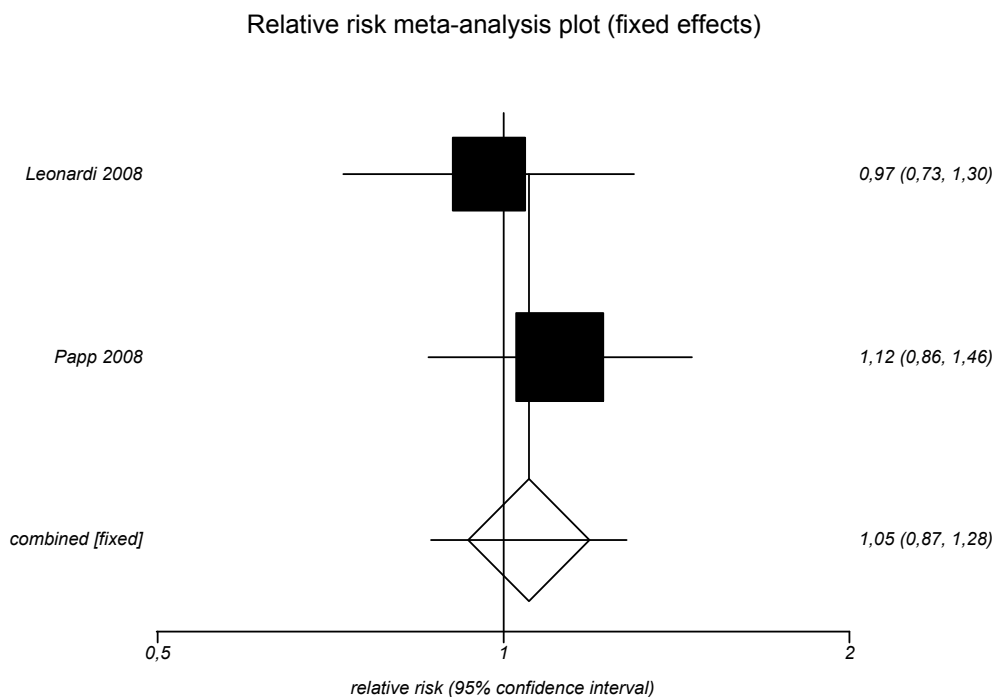


Tabela 162.
Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,97 [0,73; 1,30]	-0,008 [-0,08; 0,07]	NS	45,30
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1,12 [0,86; 1,46]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	54,70
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,05 [0,87; 1,28]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,05536 (df = 1) P = 0,4771				GRADE: wysoki	

9.8.4. Poważne infekcje

Wystąpienie poważnych infekcji raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo. W grupach UST 45 mg nie zanotowano żadnego przypadku poważnych infekcji, natomiast w grupach UST 90 mg wystąpiły łącznie 3 przypadki (Tabela 163).

Tabela 163.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0/255 (0%)	1/255 (<1%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0/409 (0%)	2/410 (<1%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	2/255 (1%)	1/255 (<1%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1/411 (<1%)	2/410 (<1%)	bd	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną ustekinumabem w dawce 45 mg a placebo (RR=0,33 [0,03; 3,20]), jak również grupą leczoną ustekinumabem w dawce 90 mg a placebo (RR=1,00 [0,20; 4,93]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 70, Rysunek 71, Tabela 164, Tabela 165).

Rysunek 70.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

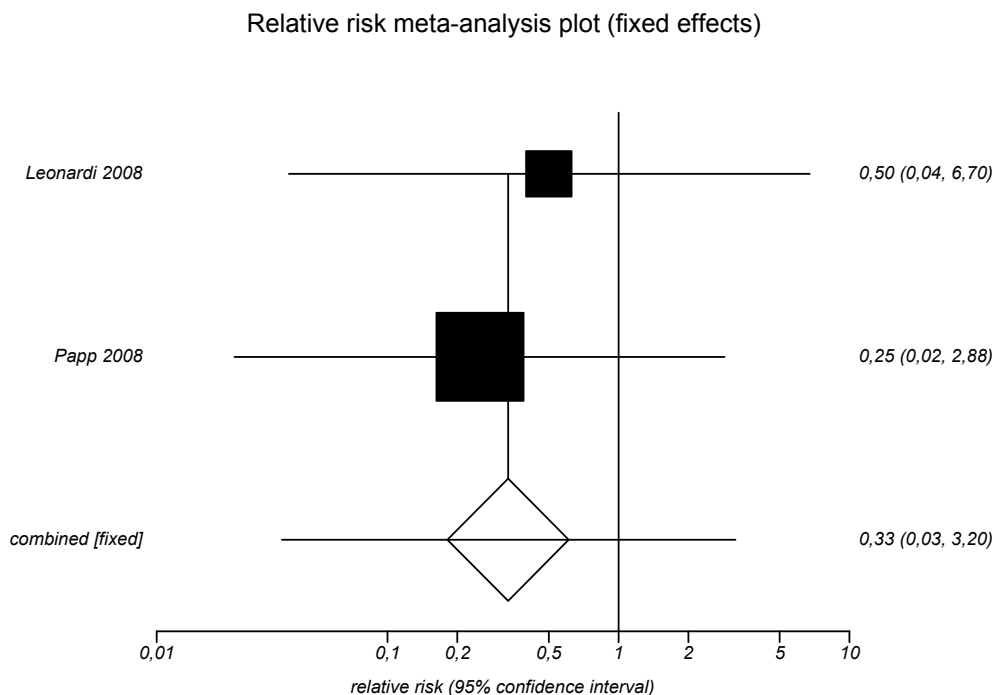


Tabela 164.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,50 [0,04; 6,70]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS	33,36
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,25 [0,02; 2,88]	-0,005 [-0,018; 0,004]	NS	66,64
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,33 [0,03; 3,20]	-0,005 [-0,011; 0,002]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,087494 (df = 1) P = 0,7674				GRADE: średni	

Rysunek 71.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

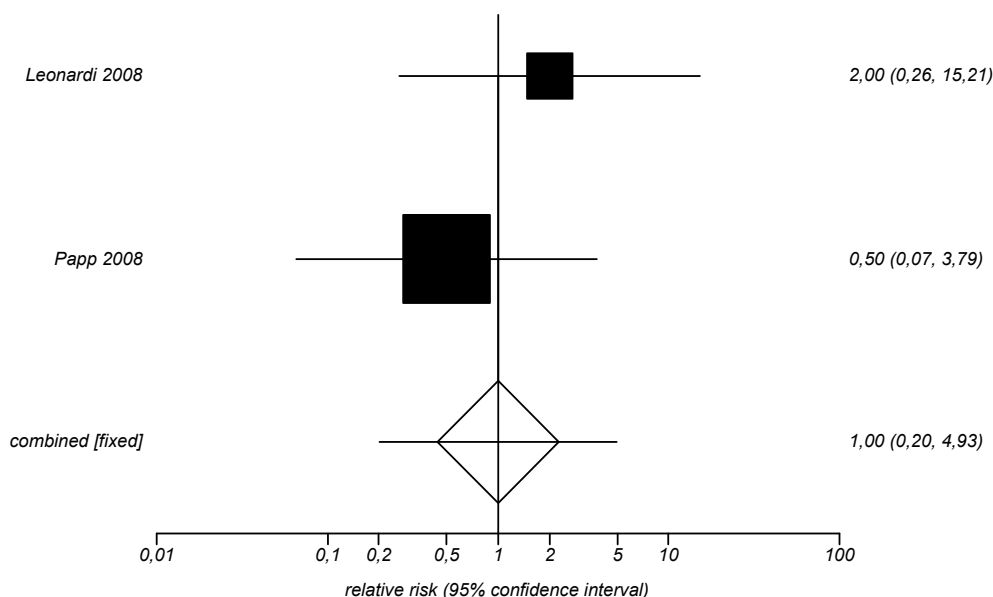


Tabela 165.

Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	2,00 [0,26; 15,21]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	33,36
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,50 [0,07; 3,79]	-0,002 [-0,02; 0,01]	NS	66,64
Wynik metaanalizy	12 tygodni	1,00 [0,20; 4,93]	-0,00 [-0,007; 0,007]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,645594 (df = 1) P = 0,4217				GRADE: średni	

9.8.5. Wycofanie z badania ogółem

Przedwczesne przerwanie leczenia bez względu na przyczynę raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 166).

Tabela 166.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1/255 (<1%)	12/255 (5%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	6/409 (1%)	18/410 (4%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	10/256 (4%)	12/255 (5%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	9/411 (2%)	18/410 (4%)	bd	4/5

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia jest istotnie statystycznie mniejsze dla ustekinumabu w dawce 45 mg (RR=0,23 [0,10; 0,53]), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z placebo (RR=0,63 [0,36; 1,11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Rysunek 72, Rysunek 73, Tabela 167, Tabela 168).

NNT wynosi 28,93 [19,18; 58,87], co oznacza, że stosując u 29 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania (Tabela 167).

Rysunek 72.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

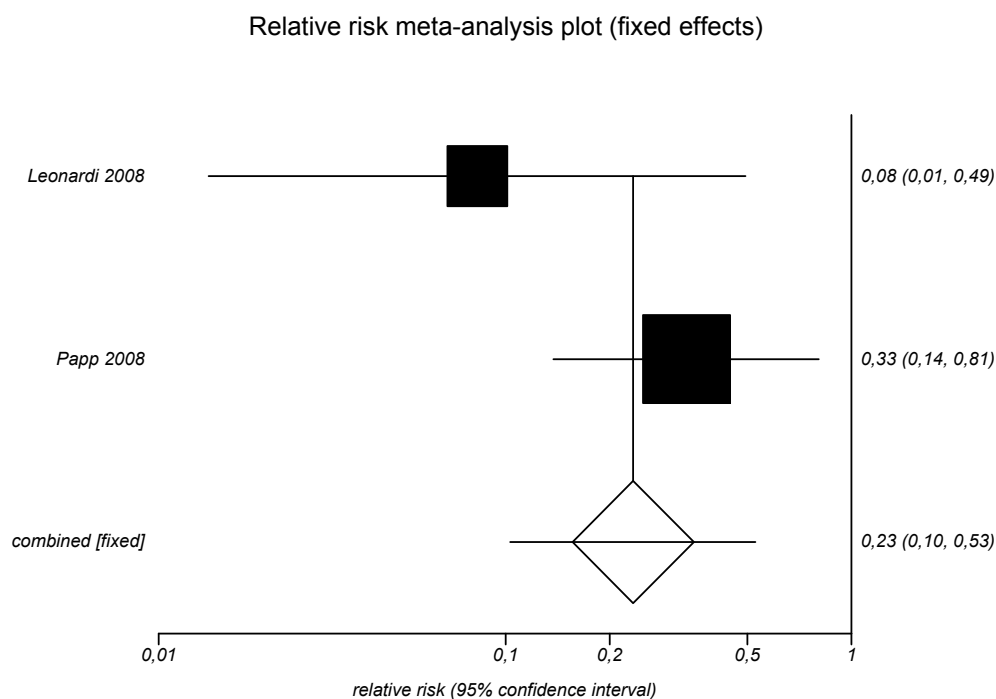


Tabela 167.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,08 [0,01; 0,49]	-0,04 [-0,08; -0,02]	23,18 [12,98; 52,64]	40,03
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,33 [0,14; 0,81]	-0,03 [-0,06; -0,01]	34,21 [18,08; 150,88]	59,97
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,23 [0,10; 0,53]	-0,03[-0,05; -0,02]	28,93 [19,18; 58,87]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1, 576634 (df = 1) P = 0,2092				GRADE: wysoki	

Rysunek 73.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

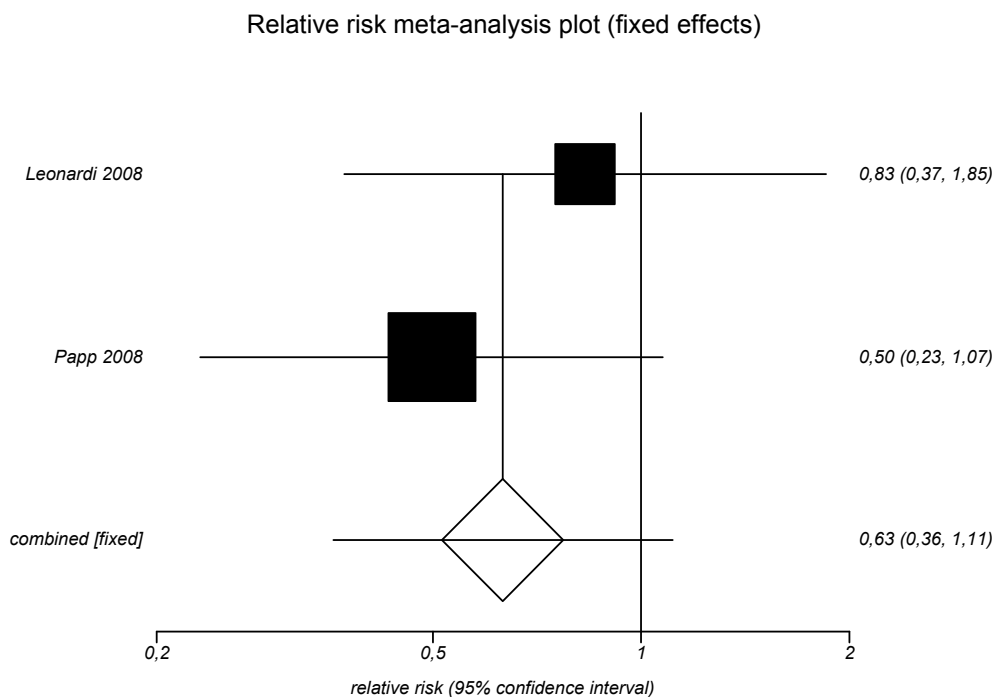


Tabela 168.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,83 [0,37; 1,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	40,01
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,50 [0,23; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,003]	NS	59,99
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,63 [0,36; 1,11]	-0,02 [-0,04; 0,004]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,77035 (df = 1) P = 0,3802				GRADE: średni	

9.8.6. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w obu pracach porównujących ustekinumab z placebo (Tabela 169).

Tabela 169.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	1/255 (<1%)	6/255 (2%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	1/409 (<1%)	8/410 (2%)	bd	4/5
UST 90 mg					
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	4/255 (2%)	6/255 (2%)	bd	5/5
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	6/411 (1%)	8/410 (2%)	bd	4/5

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z placebo ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie statystycznie mniejsze dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z placebo (RR=0,14 [0,03; 0,63]), natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania ustekinumabem w dawce 90 mg z placebo (RR=0,71 [0,32; 1,59]).

NNT wynosi 55,43 [33,65; 157,16] co oznacza, że stosując u 56 pacjentów ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 74, Rysunek 75, Tabela 170, Tabela 171).

Rysunek 74.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)

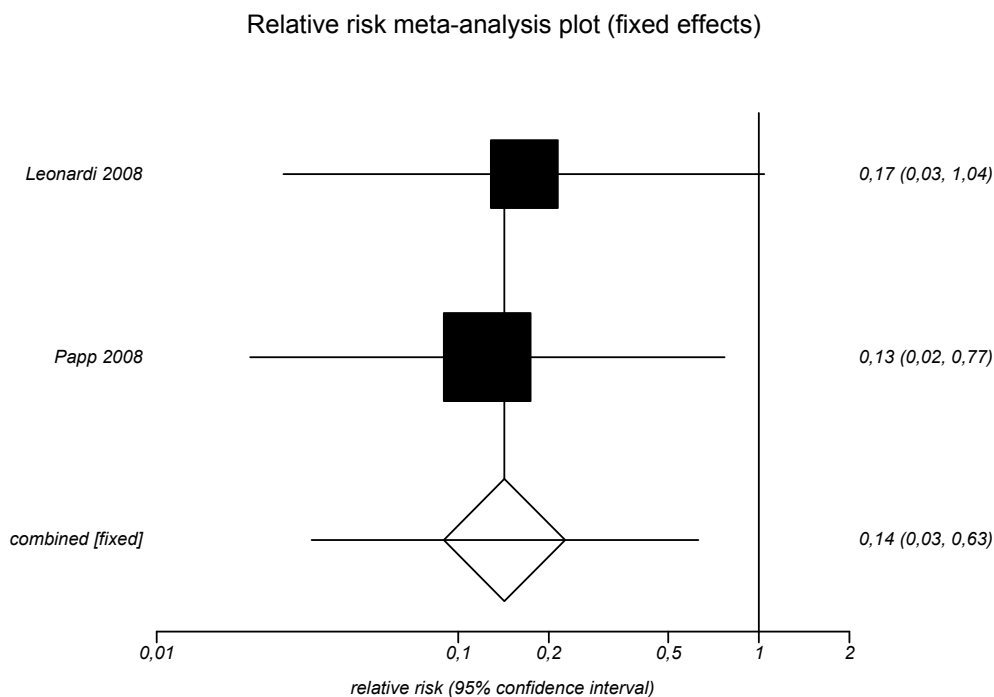


Tabela 170.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,17 [0,03; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,0008]	NS	42,89
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,13 [0,02; 0,77]	-0,02 [-0,04; -0,004]	58,59 [27,87; 277,78]	57,11
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,14 [0,03; 0,63]	-0,02 [-0,03; -0,01]	55,43 [33,65; 157,16]	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,035808 (df = 1) P = 0,8499				GRADE: wysoki	

Rysunek 75.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)

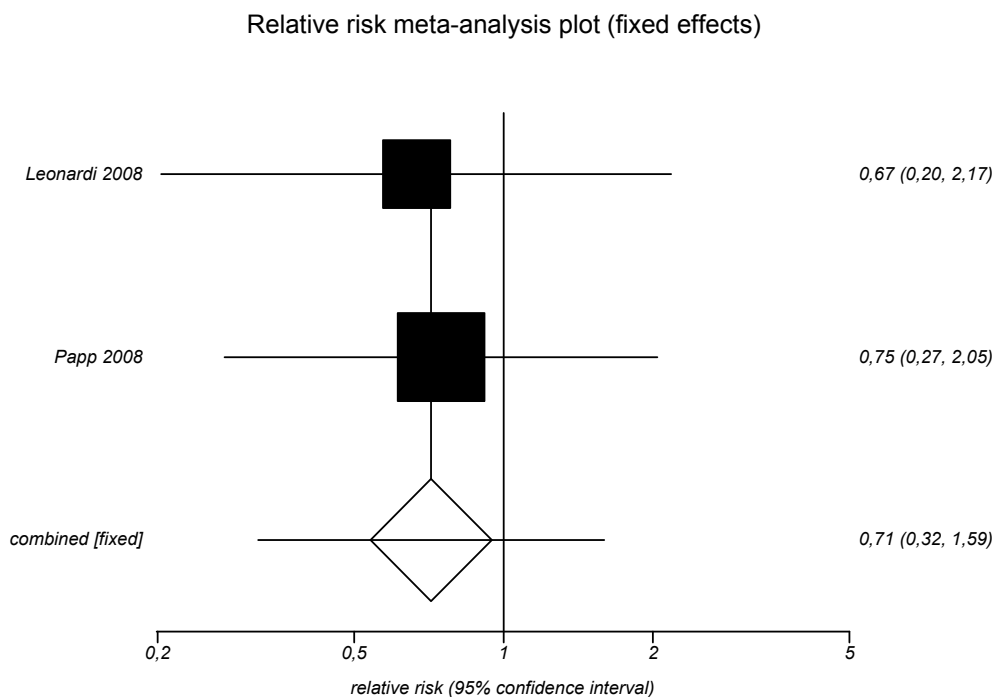


Tabela 171.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	Waga [%]
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	12 tygodni	0,67 [0,20; 2,17]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	42,83
Papp 2008 (PHOENIX 2)	12 tygodni	0,75 [0,27; 2,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	57,17
Wynik metaanalizy	12 tygodni	0,71 [0,32; 1,59]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	100,00
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,019127 (df = 1) P = 0,89				GRADE: średni	

9.8.7. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs placebo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumabu w dawkach 45 mg oraz 90 mg z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 172, Tabela 173).

Tabela 172.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 45 mg a placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Działania niepożądane ogółem	1,11 [1,01; 1,24]	NNH=17,71 [9,09; 350,88]
Poważne działania niepożądane	1,00 [0,42; 2,39]	NS
Infekcje	1,12 [0,93; 1,36]	NS
Poważne infekcje	0,33 [0,03; 3,20]	NS
Wycofanie z badania ogółem	0,23 [0,10; 0,53]	NNT=28,93 [19,18; 58,87]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0,14 [0,03; 0,63]	NNT=55,43 [33,65; 157,16]

Tabela 173.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 90 mg a placebo

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Działania niepożądane ogółem	1,00 [0,90; 1,12]	NS
Poważne działania niepożądane	0,90 [0,37; 2,20]	NS
Infekcje	1,05 [0,87; 1,28]	NS
Poważne infekcje	1,00 [0,20; 4,93]	NS
Wycofanie z badania ogółem	0,63 [0,36; 1,11]	NS
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0,71 [0,32; 1,59]	NS

9.9. Analiza zależności pomiędzy nasileniem choroby a odpowiedzią na terapię biologiczną

We badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano danych pozwalających na ocenę ewentualnej zależności pomiędzy nasileniem choroby a stopniem odpowiedzi na leczenie biologiczne. Jedynie w jednej z prac dla porównania INF vs PLC (Menter 2007) opublikowano wyniki analizy stratyfikacyjnej, w ramach której oceniano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 w zależności od stopnia nasilenia choroby na początku badania wyrażonego wartością PASI (<20 vs ≥20) lub BSA (<30 vs. ≥30). [110, 107]

Wyniki analizy stratyfikacyjnej wykazały istotną statystycznie przewagę infliksimabu nad placebo zarówno w podgrupie pacjentów z PASI < 20 (RR = 31,44 [10,25; 96,40]), jak również u osób z cięższą postacią choroby z PASI ≥ 20 (RR = 57,025 [8,13; 400,06]). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w skuteczności terapii pomiędzy oboma grupami o różnym poziomie PASI (p dla interakcji = 0,60). Ponadto, skuteczność infliksimabu była porównywalna zarówno u pacjentów z BSA < 30% (RR = 24,97 [9,49; 65,70]), jak również u osób z większą powierzchnią ciała zajęta przez chorobę BSA ≥ 30 (RR = 104,76 [6,61; 1660,68]). Również w tym przypadku analiza interakcji nie wskazała znamiennej statystycznie zależności pomiędzy skutecznością leczenia a wyjściowym poziomem BSA (p dla interakcji = 0,34; Tabela 174).

Dodatkowo, w ramach badania Menter 2007 analizowano również wpływ wcześniejszego leczenia ogólnego oraz przyjmowania terapii biologicznych na skuteczność leczenia biologicznego. Infliksimab wykazywał porównywalną skuteczność wyrażoną w odsetku pacjentów uzyskujących PASI 75 zarówno w grupie osób, które zostały wcześniej poddane ≥2 terapiom ogólnym, jak również u pacjentów, którzy nie spełnili tego kryterium (p dla interakcji = 0,53). Nie wykazano ponadto wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na skuteczność infliksimabu (p dla interakcji = 0,89) (Tabela 174).

Tabela 174.
Skuteczność leczenia biologicznego wyrażona PASI75 w 10 tygodniu terapii w zależności od stopnia nasilenia choroby oraz wcześniejszego leczenia

Podgrupa	INF (3mg/kg i 5 mg/kg) n/N [%]	PLC n/N [%]	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p dla porównania INF vs PLC	Wartość p dla interakcji
Wyjściowy wynik PASI						
< 20	273/385 (70,9)	3/133 (2,3)	31,436 [10,251; 96,404]	0,687 [0,635; 0,738]	<0,001	0,604
≥ 20	184/242 (76,0)	1/75 (1,3)	57,025 [8,128; 400,064]	0,747 [0,687; 0,807]	<0,001	
Wyjściowy % BSA						
< 30	296/406 (72,9)	4/137 (2,9)	24,970 [9,491; 65,699]	0,700 [0,648; 0,751]	<0,001	0,337
≥ 30	161/221 (72,9)	0/71 (0,0)	104,757 [6,608; 1660,677]	0,729 [0,667; 0,790]	<0,001	
Wcześniejsze przebycie ≥ 2 terapii ogólnych						
Tak	113/152 (74,3)	0/49 (0,0)	74,183 [4,698; 1171,491]	0,743 [0,669; 0,818]	<0,001	0,526
Nie	344/475 (72,4)	4/159 (2,5)	28,787 [10,922; 75,876]	0,699 [0,652; 0,746]	<0,001	
Wcześniejsze przyjmowanie środków biologicznych						
Tak	68/94 (72,3)	0/27 (0,0)	40,379 [2,582; 631,503]	0,723 [0,621; 0,826]	<0,001	0,893
Nie	389/533 (73,0)	4/181 (2,2)	33,025 [12,513; 87,159]	0,708 [0,664; 0,751]	<0,001	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

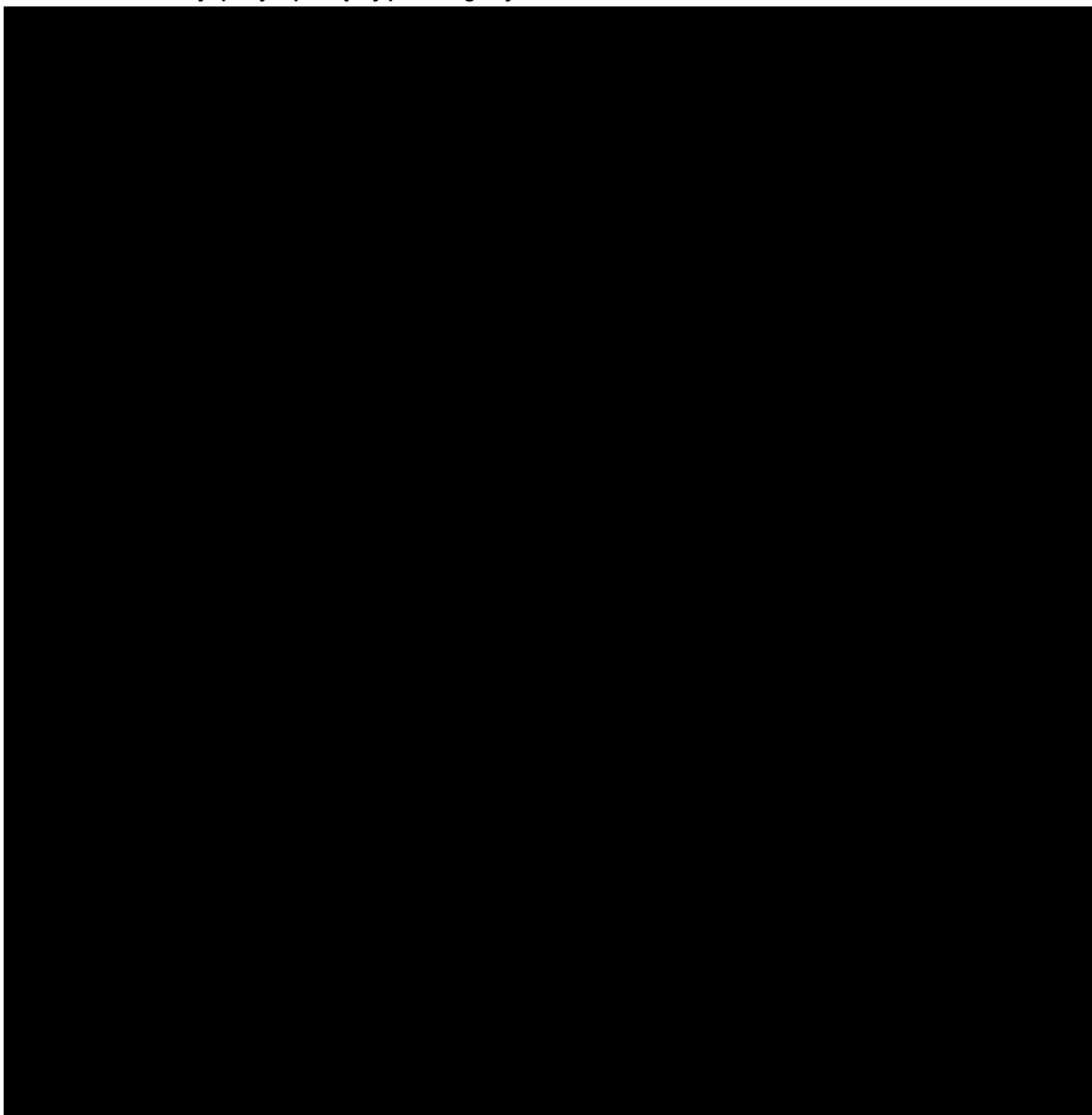
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 76.
Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC



10.1.1. 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 = 2,75 [1,61; 4,69]), jak również w porównaniu z placebo (OR = 35,02 [23,51; 52,18]). Z kolei, szansa uzyskania odpowiedzi PASI75 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,25 [0,12; 0,55]), a także w porównaniu z UST w dawce 90 mg (OR = 0,58 [0,35; 0,97]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA oraz ETA w dawce 50 mg/tydzień, a także pomiędzy ADA oraz UST w dawce 45 mg (Tabela 175).

Na podstawie analizy MTC stwierdzono również, iż prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 75% w skali PASI (PASI75) jest największe dla INF (85%), natomiast dla ADA wynosi 60%. (Tabela 176)

Tabela 175.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI75

Porównanie	OR [CI95%]	
	PASI75	GRADE
ADA vs INF	0,25 [0,12; 0,55]	niski
ADA vs UST 45	0,76 [0,45; 1,26]	
ADA vs UST 90	0,58 [0,35; 0,97]	
ADA vs ETA 50	2,75 [1,61; 4,69]	
ADA vs ETA 100	1,36 [0,83; 2,23]	
ADA vs PLC	35,02 [23,51; 52,18]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego: 265,708 DIC dla modelu losowego: 266,850 Wybrany model: stały		

Tabela 176.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,8538
UST 90	0,7219
UST 45	0,6674
ADA	0,6028

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 100	0,5286
ETA 50	0,3574
PLC	0,04198

10.1.2. PASI50

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia odpowiedzi PASI50 (OR = 28,88 [9,04; 92,21]). Z kolei, szansa otrzymania odpowiedzi PASI50 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,22 [0,05; 0,98]). Nie stwierdzono natomiast różnicy w porównaniach pomiędzy ADA a UST, czy ETA bez względu na schemat dawkowania komparatorów (Tabela 177).

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 50% w skali PASI (PASI50) było największe dla INF (94%), natomiast dla ADA wynosiło 79% i było porównywalne z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień (80%). (Tabela 178)

Tabela 177.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI50

Porównanie	OR [CI95%]	
	PASI50	GRADE
ADA vs INF	0,22 [0,05; 0,98]	niski
ADA vs UST 45	0,62 [0,17; 2,29]	
ADA vs UST 90	0,44 [0,12; 1,63]	
ADA vs ETA 50	2,21 [0,63; 7,76]	
ADA vs ETA 100	1,03 [0,30; 3,61]	
ADA vs PLC	28,88 [9,04; 92,21]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego:185,833 DIC dla modelu losowego: 185,315 Wybrany model: losowy		

Tabela 178.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI50

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9444
UST 90	0,8998
UST 45	0,8646
ETA 100	0,7968
ADA	0,7892
ETA 50	0,6482
PLC	0,1248

10.1.3. PASI90

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia odpowiedzi PASI90 (OR = 23,13 [11,21; 47,7]). Z kolei, szansa otrzymania odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wskaźnik PASI90 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z INF (OR = 0,17 [0,04; 0,76]), jak również w porównaniu z UST w dawce 90 mg (OR = 0,36 [0,14; 0,92]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy ADA a ETA, czy UST w dawce 45 mg/tydzień (Tabela 179).

Na podstawie analizy MTC stwierdzono również, iż prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 90% w skali PASI (PASI90) było największe dla INF (62%), natomiast dla ADA wynosiło ono 23% i było porównywalne z etanerceptem w dawce 100 mg/tydzień (24%). (Tabela 180)

Tabela 179.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI90

Porównanie	OR [CI95%]	
	PASI90	GRADE
ADA vs INF	0,17 [0,04; 0,76]	niski
ADA vs UST 45	0,43 [0,17; 1,10]	
ADA vs UST 90	0,36 [0,14; 0,92]	
ADA vs ETA 50	2,24 [0,83; 6,05]	
ADA vs ETA 100	0,93 [0,37; 2,30]	
ADA vs PLC	23,13 [11,21; 47,7]	

Porównanie	OR [CI95%]
Analiza statystyczna	
DIC dla modelu stałego: 233,798 DIC dla modelu losowego: 232,82 Wybrany model: losowy	

Tabela 180.
Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI90

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,6187
UST 90	0,4481
UST 45	0,4062
ETA 100	0,2407
ADA	0,2322
ETA 50	0,1177
PLC	0,01265

10.1.4. Jakość 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 = -6,78 [-8,28; -5,28]). Z kolei, w grupie ADA poprawa jakości życia mierzona jako średnia redukcja w liczbie punktów w skali DLQI była istotnie statystycznie niższa niż w grupie INF (MD = 2,63 [0,54; 4,72]). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami w odniesieniu do jakości życia w skali DLQI (Tabela 181).

Tabela 181.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do jakości życia w skali DLQI

Porównanie	MD [CI95%]	
	Zmiana punktowa w skali DLQI	GRADE
ADA vs INF	2,63 [0,54; 4,72]	niski
ADA vs UST 45	1,39 [-0,75; 3,53]	
ADA vs UST 90	2,10 [-0,04; 4,23]	
ADA vs ETA 50	-0,58 [-4,52; 3,36]	
ADA vs ETA 100	1,53 [-3,06; 6,12]	

Porównanie	MD [CI95%]	
	Zmiana punktowa w skali DLQI	GRADE
ADA vs PLC	-6,78 [-8,28; -5,28]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego: 57,524 DIC dla modelu losowego: 56,254 Wybrany model: losowy		

10.2. Analiza bezpieczeństwa leków biologicznych

10.2.1. 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=0,66 [0,46; 0,95]). Nie stwierdzono natomiast różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami, w tym również z placebo (Tabela 182).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem działań niepożądanych) wynosiło 38% i kształtowało się na porównywalnym poziomie, jak dla większości komparatorów (38-41%), za wyjątkiem INF, dla którego wartość ta wynosi 29% (Tabela 183).

Tabela 182.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do AE ogółem

Porównanie	OR [CI95%]	
	AE ogółem	GRADE
ADA vs INF	0,66 [0,46; 0,95]	niski
ADA vs UST 45	1,01 [0,75; 1,36]	
ADA vs UST 90	1,15 [0,86; 1,54]	
ADA vs ETA 50	1,06 [0,46; 2,44]	
ADA vs ETA 100	1,00 [0,75; 1,35]	
ADA vs PLC	1,21 [0,97; 1,51]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego: 215,755 DIC dla modelu losowego: 217,151 Wybrany model: stały		

Tabela 183.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do AE ogółem

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej redukcji
PLC	0,4259
UST 90	0,4143
ETA 50	0,3974
UST 45	0,3833
ETA 100	0,3811
ADA	0,3805
INF	0,2902

10.2.2. Wycofanie z badania ogółem

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z pozostałymi aktywnymi komparatorami, bez względu na schemat ich dawkowania, jak również dla porównania ADA z placebo w odniesieniu do wycofania z badania bez względu na przyczynę (Tabela 184).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najkorzystniejszą opcję terapeutyczną w odniesieniu do szansy wycofania z badania bez względu na przyczynę dla ADA wynosiło 95% i kształtowało się na porównywalnym poziomie, jak w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych (94-97%; Tabela 185).

Tabela 184.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem

Porównanie	OR [CI95%]	
	Przerwanie leczenia ogółem	GRADE
ADA vs INF	1,20 [0,27; 5,34]	niski
ADA vs UST 45	1,72 [0,33; 8,86]	
ADA vs UST 90	1,07 [0,23; 5,09]	
ADA vs ETA 50	1,58 [0,32; 7,75]	
ADA vs ETA 100	0,90 [0,22; 3,70]	
ADA vs PLC	0,42 [0,13; 1,32]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego: 220,185 DIC dla modelu losowego: 203,083 Wybrany model: losowy		

Tabela 185.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu wycofania z badania ogółem

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej redukcji
UST 45	0,96698
ETA 50	0,96458
INF	0,95581
UST 90	0,94947
ADA	0,94503
ETA 100	0,94348
PLC	0,8929

10.2.3. Przerwanie leczenia z powodu AE

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a pozostałymi komparatorami w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działania niepożądanego (Tabela 186).

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą opcję terapeutyczną mierzoną wycofaniem z badania z powodu wystąpienia AE wynosiło 97% i kształtowało się na porównywalnym, jak dla pozostałych komparatorów (95-99%; Tabela 187).

Tabela 186.
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do przerywania leczenia z powodu AE

Porównanie	OR [CI95%]	
	Przerwanie leczenia z powodu AE	GRADE
ADA vs INF	0,39 [0,10; 1,42]	niski
ADA vs UST 45	3,21 [0,90; 11,45]	
ADA vs UST 90	1,55 [0,52; 4,65]	
ADA vs ETA 50	1,60 [0,43; 6,01]	
ADA vs ETA 100	1,00 [0,35; 2,90]	
ADA vs PLC	0,94 [0,42; 2,12]	
Analiza statystyczna		
DIC dla modelu stałego: 154,667 DIC dla modelu losowego: 156,195 Wybrany model: stały		

Tabela 187.
Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej redukcji
UST 45	0,991719
UST 90	0,98383
ETA 50	0,98351
ETA 100	0,97567
ADA	0,97492
PLC	0,97491
INF	0,95188

10.3. Podsumowanie

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

Tabela 188.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

Porównanie	OR [CI95%]			
	PASI75	PASI50	PASI90	DLQI ^a
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

a) wyniki wyrażone w postaci MD.

Tabela 189.
Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

Porównanie	OR [CI95%]		
	AE ogółem	Wycofanie ogółem	Wycofanie AE
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

11. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE INNYCH DONIESIEŃ NAUKOWYCH

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa w oparciu o dodatkowe źródła informacji medycznej, obejmujące.

11.1. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników badań RCT w dłuższym okresie obserwacji

We wszystkich trzech badaniach randomizowanych porównujących adalimumab z placebo stwierdzono, iż w okresie do 16 tygodni adalimumab jest lekiem dobrze tolerowanym oraz nie prowadzi do istotnego zwiększenia ryzyka występowania działań niepożądanych (rozdział 0). Zestawienie działań niepożądanych, które raportowano w badaniach RCT w podziale ze względu na częstość występowania przedstawiono w Tabeli 190.

W dwóch badaniach RCT dotyczących porównania adalimumabu z placebo, w których po randomizacji jedna grupa pacjentów otrzymywała adalimumab, a druga placebo przez 12 tygodni (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008), po zakończeniu pierwszego etapu rozpoczynano 2 etap badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali aktywne leczenie.

W pracy Gordon 2006 w ciągu 60 tygodni leczenia adalimumabem nie odnotowano żadnych innych działań niepożądanych oprócz, tych które już wcześniej były raportowane w innych badaniach klinicznych dla tego leku. W pracy nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością dawki adalimumabu (40 mg EOW vs 40 mg OW) a częstością występowania działań niepożądanych. 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 poważne działania niepożądane z tego u 9 pacjentów w okresie od 12 do 60 tygodnia (7 pacjentów w grupie ADA 40 mg OW i 2 pacjentów w grupie ADA 40 mg EOW). 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 Menter 2008 w ciągu 52 tygodni leczenia najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w grupie leczonej adalimumabem były infekcje. Nie odnotowano przypadków chłoniaka ani zespołu demielinizacyjnego. Odnotowano cztery przypadki nieczerniakowego raka skóry i jeden przypadek gruźlicy - pacjent w trakcie terapii adalimumabem otrzymywał profilaktycznie izoniazyd, ale przerwał leczenie bez poinformowania lekarza o tym fakcie; po stwierdzeniu aktywnego procesu gruźliczego konieczne było przerwanie terapii adalimumabem.

Tabela 190.

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 OW)	12 tygodni	6 (12,0)	3 (5,8)
	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)		3 (6,7)	
Zapalenie nosogardzieli	Saurat 2008	16 tygodni	30 (28,0)	11 (20,8)
	Menter 2008	16 tygodni	43 (5,3)	26 (6,5)
Ból głowy	Saurat 2008	16 tygodni	14 (13,1)	5 (9,4)
	Menter 2008	16 tygodni	40 (4,9)	15 (3,8)
Świąd	Saurat 2008	16 tygodni	4 (3,7)	6 (11,3)
Występujące u 5-10% pacjentów				
Niestrawność	Gordon 2006 (ADA 40 mg OW)	12 tygodni	4 (8,0)	0
	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)		0	
Nudności	Gordon 2006 (ADA 40 mg OW)	12 tygodni	1 (2,0)	3 (5,8)
	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)		3 (6,7)	
	Saurat 2008	16 tygodni	4 (3,7)	4 (7,5)
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	Gordon 2006 (ADA 40 mg OW)	12 tygodni	2 (4,0)	2 (3,8)
	Gordon 2006 (ADA 40 mg EOW)		4 (8,9)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	Menter 2008	16 tygodni	59 (7,2)	14 (3,5)
Nieżyt nosa	Saurat 2008	16 tygodni	3 (2,8)	4 (7,5)
Płynotok z nosa	Saurat 2008	16 tygodni	3 (2,8)	3 (5,7)
Bóle stawów	Saurat 2008	16 tygodni	6 (5,6)	1 (1,9)
Występujące u 1-5% pacjentów				
Gruźlica	Saurat2008	16 tygodni	0	0
	Gordon 2006	12 tygodni	1 (2,0)	0
Infekcje wirusowe	Saurat 2008	16 tygodni	0	1 (1,9)
Występujące u <1% pacjentów				
Nowotwory (inne niż nieczerniakowy rak skóry)	Menter 2008	16 tygodni	2 (0,2)	1 (0,3)

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	ADA n (%)	PLC n (%)
Nieczerniakowy rak skóry			4 (0,5)	1 (0,3)

Odnaleziono jedną pracę dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa adalimumabu (Gordon 2012), uwzględniającą wyniki pacjentów uczestniczących w badaniu Menter 2008 oraz jego kontynuacji, podczas której wszyscy chorzy otrzymali adalimumab. [234] Okres obserwacji w niniejszej analizie przekraczał 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 drugim (193,7) i trzecim (161,9). Zaobserwowano natomiast wzrost częstości poważnych 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 191).

Tabela 191.
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 (314,4)	978 (193,7)	857 (161,9)	5009 (245,1)
Poważne działania niepożądane	60 (5,9)	40 (7,9)	49 (9,3)	149 (7,3)
Poważne infekcje	18 (1,8)	3 (0,6)	9 (1,7)	30 (1,5)
Wycofanie z badania z powodu AE	61 (6,0)	14 (2,8)	21 (4,0)	96 (4,7)
Gruźlica	1 (<0,1)	0	1 (0,2)	2 (<0,1)
Infekcje oportunistyczne ^a	2 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	5 (0,2)
Reakcje alergiczne	8 (0,8)	2 (0,4)	2 (0,4)	12 (0,6)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (<0,1)	1 (0,2)	4 (0,8)	6 (0,3)
Nowotwory ^d	5 (0,5)	5 (1,0)	5 (0,9)	15 (0,7)
Nieczerniakowy rak skóry	9 (0,9)	3 (0,6)	5 (0,9)	17 (0,8)
Chłoniak	0	0	0	0
Zespół toczeniopodobny	0	0	0	0

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
Choroba demielinizacyjna	0	0	0	0

a – z wyjątkiem gruźlicy, b – z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry i chłoniaka

11.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTM [149] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA [150] 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).

11.2.1. Adalimumab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego ostrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania ADA. [151]

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 nieziarniczych 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. [160]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch znaleziono informację o uaktualnieniu ulotki leku w latach 2004, 2008, 2009, 2012. 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. [161, 162]

W kolejnych uaktualnieniach ulotki (11.2009 oraz 05.2012) dodano informacje o możliwym zastosowaniu leku w leczeniu choroby Crohna oraz łuszczycy plackowej 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. [163]

ADA znajduje się na liście leków objętych intensywną obserwacją przez MHRA. Na stronie internetowej MHRA odnaleziono również list firmy Abbott z 2008 roku dotyczący zwiększenia ryzyka zachorowania na chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego po terapii ADA. [164]

11.2.2. Etanercept

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa ETA. [151]

W serwisie internetowym EMA nie zostały odnalezione żadne ostrzeżenia dotyczące stosowania ETA. 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 niezłośliwych 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. [152]

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. [154] 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. [155] 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 zmianach w ulotce informacyjnej zaakceptowanych przez FDA. W 2008 roku do ulotki dodano informacje o możliwości wystąpienia infekcji [156], natomiast w 2009 roku uzupełniono ją o informacje o zwiększonym ryzyku zmian nowotworowych po leczeniu ETA. [157]

ETA został umieszczony przez MHRA na liście leków objętych intensywną obserwacją, na której znajdował się do 12.2011. [158] W październiku 2011 na stronie MHRA opublikowano charakterystykę leku Adcal D3, w którym nie zaleca się stosowania go łącznie z ETA ze względu na możliwe wystąpienie blizn i nadwrażliwości w miejscu podawania ETA. [159]

11.2.3. Infliksimab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania INF. W czerwcu 2011 roku opublikowano charakterystykę produktu Immunoprin, w którym nie zaleca się łączyć go z INF. [179]

W serwisie internetowym EMA odnaleziono jeden 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. [165] 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. [166, 167]

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. [168] W bazie MedWatch odnaleziono również doniesienia o działaniach

niepożądanych zmienionych w ulotce informacyjnej, pozostało zaakceptowane przez FDA. 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. [169] 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. [170] W grudniu 2004 roku dodano także informacje, że u tych pacjentów mogą występować także poważne uszkodzenia wątroby. [171] 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). [172] Kolejno w latach 2009, 2010 oraz 2011 uaktualniano ulotkę o odpowiednio: ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku nowotworów, a w szczególności białaczek [173], możliwość wystąpienia nadwrażliwości na lek podany po dłuższym okresie nieleczenia [174], oraz informację o interakcji INF z abataceptem, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji. [175]

INF został umieszczony przez MHRA na liście leków objętych intensywną obserwacją, z której został usunięty we wrześniu 2009 roku. [176] W grudniu 2000 roku na stronie MHRA opublikowano alert, opierający się na doniesieniach EMA, dotyczący możliwości wystąpienia poważnych infekcji podczas stosowania INF. [177] W lutym 2012 roku opublikowano charakterystykę leku Azafalk, w której nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego leku z INF ze względu na zwiększone ryzyko infekcji (obniżeniu ulega liczba leukocytów). [178]

11.2.4. Ustekinumab

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania UST. [151]

W serwisie internetowym EMA odnaleziono jeden 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. [180] 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. [181, 182]

W bazie FDA – MedWatch znaleziono informację o zmianach w treści ulotki (05.2012) 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. [183]

Począwszy od marca 2009 roku UST znajduje się na liście leków objętych intensywną obserwacją przez MHRA. [184]

Tabela 192.
Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ETA, ADA, INF, oraz UST wydane przez EMA, FDA i MHRA

Ostrzeżenia	Etanercept	Adalimumab	Infliksimab	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)	
Gruźlica	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	✓(EMA)	
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)	✓(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)	
Uszkodzenia wątroby	✓(EMA)	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	
Zastoinowa niewydolność serca		✓(EMA)		
Zalecane monitorowanie				
Gruźlica	✓(EMA, FDA)	✓(EMA)	✓(EMA, FDA, MHRA)	
WZW-B	✓(EMA)	✓(EMA)	✓(EMA)	
Nowotwory skóry niebędące czerniakami	✓(EMA)	✓(EMA)		

12. ANALIZA SKUTECZNOŚCI DŁUGOOKRESOWEJ

W dłuższym okresie obserwacji (24 do 60 tygodni) wykazano, że u pacjentów, którym podawano leki biologiczne, odpowiedź na leczenie utrzymała się, a dodatkowo kolejni pacjenci uzyskiwali odpowiedź PASI75. Pacjenci stosujący placebo na podstawie randomizacji, którzy w drugim etapie badania przeszli do grupy leczonej aktywnie, szybko uzyskali porównywalny stopień odpowiedzi na leczenie do odpowiedzi w grupie pacjentów, którym od początku badania podawano aktywne leczenie. W grupie chorych, którzy przestali otrzymywać leczenie, istotnie statystycznie zmalała liczba pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami nadal leczonymi jednym z leków biologicznych. Wykazano, że 76% pacjentów leczonych adalimumabem, spośród tych którzy uzyskali odpowiedź PASI75 w 33. tygodniu utrzymali ją do 160 tygodnia terapii podtrzymującej. Około 80% pacjentów leczonych ustekinumabem, spośród tych którzy uzyskali odpowiedź PASI75 w 40 tyg. utrzymało ją do 148 tygodnia terapii podtrzymującej (Tabela 193).

Tabela 193.

Odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedź PASI75 oraz wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leków

Badanie	PASI75 (%) I etap ^a	PASI75 (%) II etap ^b	Wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leku
ADALIMUMAB			
Gordon 2006	53%	64% (24 tyg.)	Odpowiedź na leczenie została utrzymana przez 60 tygodni. Pacjenci leczeni w I etapie placebo, w II etapie szybko uzyskali odpowiedź na leczenie (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami)
		62% (36 tyg.)	
		56% (60 tyg.)	
Saurat 2008	80%	nd	Badanie 16-tygodniowe, bez II etapu
Menter 2008	71%	70% (24 tyg.)	Pacjenci leczeni przez cały okres badania adalimumabem utrzymali odpowiedź na leczenie. Istotnie statystycznie więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo w 33 tygodniu badania utraciło odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do ADA ($p < 0,001$). Czas do utraty odpowiedzi na leczenie w pierwszej grupie był znamienne krótszy niż w drugiej ($p < 0,001$).
Gordon 2012 (przedłużenie badania Menter 2008)	100% (pacjenci ponownie zrandomizowani do ADA w 33 tyg.)	84% (52 tyg.) 85% (64 tyg.) 87% (76 tyg.) 84% (88 tyg.) 83% (100 tyg.) 82% (112 tyg.) 83% (12 tyg.) 81% (136 tyg.) 77% (148 tyg.) 76% (160 tyg.)	Odpowiedź PASI uzyskana przez pacjentów po 33 tyg. utrzymała się do 160 tyg. leczenia. Odsetek pacjentów którzy po 33 tyg. uzyskali PASI75, w przedłużeniu badania zmniejszył się i wynosił 76% po 160 tygodniach leczenia.
		7% (pacjenci z grupy PLC zrandomiz	

Badanie	PASI75 (%) I etap ^a	PASI75 (%) II etap ^b	Wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leku	
	owani po I etapie do ADA)	59% (76 tyg.) 59% (88 tyg.) 57% (100 tyg.) 54% (112 tyg.) 55% (124 tyg.) 53% (136 tyg.) 52% (148 tyg.) 53% (160 tyg.)	zmniejszył się do 53%.	
ETANERCEPT				
Gottlieb 2003	30%	56%	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI75 po 12 tygodniach II etapu badania wzrósł.	
Leonardi 2003	ETA 25 mg BIW	34%	44% (24 tyg.) dodatkowe 27% (do 60 tyg.)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI75 wzrastał w ciągu badania (60 tygodni).
	ETA 50 mg BIW	49%	59% (24 tyg.) dodatkowe 6% (do 60 tyg.)	
Kerkhof 2008	38%	71% (24 tyg.)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI75 wzrósł w ciągu II etapu badania.	
Papp	ETA 25 mg BIW	34%	42% (24 tyg.)	Odpowiedź na leczenie została utrzymana w ciągu II etapu badania (również w grupie, w której zredukowano dawkę z 50 mg BIW do 25 mg BIW).
	ETA 50 mg BIW	49%	50% (24 tyg.)	
Tyring 2006	47%	51% (96 tyg.)	Odpowiedź na leczenie została utrzymana przez 96 tygodni.	
Bagel 2011	59%	69%, 59% (pacjenci z grupy PLC, którzy od 12 tyg. otrzymywali ETA) (24 tyg.)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI75. Zwiększył się po kolejnych 12 tyg. II etapu. Pacjenci z grupy PLC, którzy począwszy od 12 tyg. otrzymywali ETA uzyskali taki sam odsetek odpowiedzi PASI75 po 12 tyg. leczenia jak grupa ETA w I etapie.	
INFLIKSIMAB				
Chaudhari 2001	82%	33% (26 tyg.)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI75 zmniejszył się.	
Gottlieb 2004	88%	30% (26 tyg.)	Po 20 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki INF (6 tygodni) odsetek pacjentów z PASI75 zmniejszył się.	
Menter 2007	75%	55% (w grupie pacjentów ponownie randomizowanych do INF 5 mg/kg) (50 tyg.)	W ciągu 50 tygodni badania odpowiedź PASI75 była lepiej utrzymana w grupie pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie INF w porównaniu z pacjentami, u których stosowano leczenie w zależności od potrzeb w II etapie badania.	
Reich 2005	80%	82% (24 tyg.) 61% (50 tyg.)	Odpowiedź na leczenie PASI75 została utrzymana u pacjentów leczonych INF przez cały okres badania.	
USTEKINUMAB				
Leonardi 2008	UST 45 mg	67%	71%, 66% (pacjenci z grupy PLC, ponownie zrandomizowani) (28 tyg.) 70%,	Odpowiedź na leczenie PASI utrzymała się do 40 tygodnia leczenia w grupach otrzymujących UST w dawce 45 mg oraz 90 mg. Pacjenci z grupy PLC ponownie zrandomizowani w 12 tyg. do grup UST 45 mg lub 90 mg uzyskali zbliżone odsetki odpowiedzi PASI75 w 28 i 40

Badanie		PASI75 (%) I etap ^a	PASI75 (%) II etap ^b	Wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leku
			68% (pacjenci z grupy PLC, ponownie zrandomizowani) (40 tyg.)	tygodniu. Pacjenci, którzy uzyskali PASI75 i kontynuowali leczenie, utrzymali odpowiedź do 76 tyg. ^c
	UST 90 mg	66%	79% (28 tyg.), 85% (pacjenci z grupy PLC, ponownie zrandomizowani) 79% (28 tyg.), 83% (pacjenci z grupy PLC ponownie zrandomizowani) (40 tyg.)	
Kimball 2012 (przedłużenie badania Leonardi 2008)	UST 45 mg	100%	81,8% (76 tyg.) 80,9% (148 tyg.)	Odpowiedź na leczenie PASI75 utrzymała się do 148 tygodnia leczenia u ok. 80% pacjentów, którzy uzyskali ją w 40 tygodniu leczenia UST.
	UST 90 mg	100%	86,6% (76 tyg.) 82,7% (148 tyg.)	
Papp 2008	UST 45 mg	67%	70%, 70% (pacjenci z grupy PLC ponownie zrandomizowani) (28 tyg.)	Odpowiedź na leczenie PASI utrzymała się do 28 tygodnia leczenia w grupach otrzymujących UST w dawce 45 mg oraz 90 mg. Pacjenci z grupy PLC ponownie zrandomizowani w 12 tyg. do grup UST 45 mg lub 90 mg uzyskali zbliżone odsetki odpowiedzi PASI75 w 28 tygodniu. Pacjenci, którzy uzyskali PASI75 w 28 tyg. i kontynuowali leczenie, utrzymali odpowiedź do 52 tyg. ^c
	UST 90 mg	76%	79%, 79% (pacjenci z grupy PLC ponownie zrandomizowani) (28 tyg.)	

a – etap, w którym część pacjentów otrzymywała aktywne leczenie, a druga grupa placebo w zależności od wyniku randomizacji, b - etap, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali aktywne leczenie, c – szczegółowe wyniki nie zostały zaprezentowane w publikacji.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

16. PIŚMIENICTWO

16.1. Piśmiennictwo dotyczące części opisowej i metodyki

1. Kowzan-Korman A. (2003) „Łuszczycyca – etiologia i leczenie” Nowiny Lekarskie 72, 223-227.
2. Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. Przew Lek 2005, 7: 38-49.
3. Menter A. i współ. (2006) „Łuszczycyca” Via Medica, wydanie I
4. [REDACTED]
5. Kupper T. i współ. (2003) „Immunologic targets in psoriasis” New England Journal of Medicine 349, 1987-1990
6. Mehlis S. i współ. (2003) “The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy” Journal of the American Academy of Dermatology 49, S44-S50
7. Creaves M. i współ. (1995) “Treatment of psoriasis” New England Journal of Medicine 332, 581-588
8. Lebwohl M. i współ (2001) “Treatment of psoriasis. Part 2 - Systemic therapies” Journal of the American Academy of Dermatology 45, 649-664
9. Bowcock A. (2003) “Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies.” Journal of the American Academy of Dermatology 49 (supl. 1), S51-S56
10. Barker J. (1991) “The pathophysiology of psoriasis” Lancet 338, 227-230
11. Gladman D (2002) “Current concepts in psoriatic arthritis”, Current Opinion in Rheumatology 14, 361-366
12. Łuczowska M. i Żaba R. (2005) „Psoriasis” Przewodnik Lekarza 7, 38-49
13. Nickoloff B. i Nestle F.(2004) “Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities” Journal of Clinical Investigation, 113, 1664-1675
14. Schön M.i Boehncke W. (2005) „Psoriasis“ New England Journal of Medicine, 352, 1899-1912
15. Drake L. (1994) “Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy” Journal of the American Academy of Dermatology 31, 634-648
16. W. Boehncke (2003) “Immunomodulatory drugs for psoriasis” BMJ 327, 634-635
17. Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CE. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. Br J Dermatol. 2000 Apr;142(4):728-32.
18. Szczeklik A. (2006) “Choroby wewnętrzne” Medycyna Praktyczna, Wydanie I, 1714
19. http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/TNF_blockers/default.htm (3.11.2008)
20. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/444500en.pdf> (3.11.2008)
21. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/Humira-H-481-II-39-AR.pdf> (3.11.2008)
22. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-pl.pdf> (13.11.2008)

23. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-pl.pdf> (13.11.2008)
24. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/6565604pl1.pdf> (13.11.2008)
25. http://www.wyeth.com/news/archive?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2002/1146451496554.html (13.11.2008)
26. http://www.schering-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=764833 (13.11.2008)
27. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-pl.pdf> (15.02.2009).
28. Wahl A, Loge JH, Wiklund I et al. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 803-8.
29. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf (20.06.2012)
30. <http://www.psoriasis-cure-now.org/stelara-ustekinumab/> (20.06.2012)
31. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (20.06.2012)
32. J. Szepietowski, Z. Adamski, G. Chodorowska, et al. Prace specjalne Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83–96
33. J. Szepietowski, Z. Adamski, G. Chodorowska, et al. Prace Specjalne Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13
34. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris. Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, European Dermatology Forum 2009
36. Feldman SR, Krueger GG, Psoriasis assessment tools in clinical trias, *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii65-ii68 doi:10.1136/ard.2004.031237
37. Reich A, Szepietowski J, Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena podstaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej, *Dermatologia Kliniczna*, 2011; 12 (2): 57-68.
38. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2012; 10:S1–s95.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. 2010;
40. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *The British journal of dermatology*. 2009; 161(5):987–1019.
41. NICE. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. 2008; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA146Guidance.pdf> (20.06.2012).
42. NICE. Etanercept and efilizumab for the treatment of adults with psoriasis, Etanercept and efilizumab for the treatment of adults with psoriasis. 2006; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf> (20.6.2012).

43. NICE. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. 2008; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11910/38954/38954.pdf> (20.06.2012).
44. NICE. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. 2009; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45461/45461.pdf> (20.06.2012).
45. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. 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.
46. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. 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.
47. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. 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.
48. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. 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.
49. Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/luszczycyca/rekomendacja_prezesa_AOTM_2_2009_luszczycyca.pdf
50. Scottish Medicines Consortium. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_ABBREVIATED_FINAL_October_2011_for_website.pdf (20.06.2012)
51. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7ED276BC00E92383CA2574EE007A4531/\\$File/Adalimumab%20Final%20PSD.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7ED276BC00E92383CA2574EE007A4531/$File/Adalimumab%20Final%20PSD.pdf) (20.06.2012)
52. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf (20.06.2012)
53. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1172140/humira-adalimumab-anti-tnf-alpha-synthese-d-avis?xtmc=&xtr=1 (20.06.2012)
54. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Infliximab_100mg_powder__Remicade__FINAL_March_2007_for_website.pdf (20.06.2012)
55. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/26D3DEB3AB32F522CA257211000440D9/\\$File/infliximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/26D3DEB3AB32F522CA257211000440D9/$File/infliximab.pdf) (20.06.2012)
56. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_811049/remicade-infliximab-anti-tnf-alpha-synthese-d-avis?xtmc=&xtr=1 (20.06.2012)
57. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/etanercept_Enbrel_Chronic_Plaque_Psoriasis_ABB_FINAL_April_2012_for_website.pdf (20.06.2012)
58. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8E5434A7B20B2567CA2575E00008F698/\\$File/Etanercept%20PSD%207-4%20March%202009%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8E5434A7B20B2567CA2575E00008F698/$File/Etanercept%20PSD%207-4%20March%202009%20Final.pdf) (20.06.2012)
59. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_825496/enbrel-etanercept-anti-tnf-synthese-d-avis?xtmc=&xtr=1 (20.06.2012)
60. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ustekinumab_Stelara_FINAL_January_2010_Amended_04.02.10_for_website.pdf (20.06.2012)

61. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/83DE850311C895EFCA2576D20081008E/\\$File/Ustekinumab%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/83DE850311C895EFCA2576D20081008E/$File/Ustekinumab%20112009.pdf) (20.06.2012)
62. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf (20.06.2012)
63. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_841965/stelara-ustekinumab-inhibiteur-des-interleukines-il12-et-il23-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=1 (20.06.2012)
64. Projekt programu lekowego "Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10 : L 40.0)".
65. Cochrane IMS. GRADEProfiler. <http://ims.cochrane.org/gradepro>
66. The BUGS Project - DIC. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/dicpage.shtml#q9> (01.06.2012).
67. Ades AE, Welton N, Lu G; Introduction to Mixed Treatment Comparisons. <http://www.bris.ac.uk/cobm/docs/intro%20to%20mtc.doc> (04.06.2012).
68. Nelson A A, Pearce D J, Fleischer A B, Balkrishnan R, Feldman S R. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *Journal of Dermatological Treatment* 2006; 17(2): 96-107
69. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(46):1-233, i-iv.
70. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005/2006: 205-219.
71. Du Vivier A. Atlas dermatologii klinicznej. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wydanie I polskie pod redakcją Sławomira Majewskiego. 69-86.
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Kraków-Warszawa, marzec 2009.
73. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
74. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; The Cochrane Collaboration, <http://www.cochrane.org/resources/handbook/>
75. Kulczycka L, Sysa-Jędrzejowska A, Robak E. Jakość życia chorych na układowy toczeń rumieniowaty ze szczególnym uwzględnieniem metodyki badań *Postepy Hig Med Dośw* 2007; 61: 472-7 (publikacja elektroniczna http://www.phmd.pl/modules.php?name=Current_Issue&d_op=download_html&id=10980&vol_all=61)
76. Glenny AM, Altman DG, Song F et al. Indirect comparison of competing interventions. *Health Technology Assessment*; vol. 9: No.26 (<http://www.nchta.org/fullmono/mon926.pdf>)
77. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996; 17(1):1–12.
78. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2011; 14(4):417–428.
79. Chiu HY, Huang PY, Jee SH, et. al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):288-97

16.2. Badania pierwotne włączone do analizy

80. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606.
81. Menter A., Tying S.K., Gordon K., 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)
82. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57.
83. Revicki DA, Menter A, Feldman S, et al. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 2;6:75.
84. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:448-456.
85. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of dermatological treatment* YR: 2007, VL: 18, NO: 6, PG: 341-50
86. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66.
87. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, et al. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1011-8.
88. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *Journal of dermatological treatment* YR: 2007, VL: 18, NO: 1, PG: 25-31
89. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007 Jan;156(1):138-42.
90. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov;53(5):887-9.
91. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(1):9-17.
92. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32.
93. Krueger GG, Elewski B, Papp K, Wang A, et al. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S112-9.
94. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005 Dec;153(6):1192-9.
95. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine* (2003) 349:21 (2014-2022)

96. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12.
97. Strober B., Teller C., Yamauchi P., Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *British Journal of Dermatology* (2008) 159:2 (322-330)
98. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007 Jun;143(6):719-26.
99. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet YR:* 2006, VL: 367, NO: 9504, PG: 29-35
100. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1177-85.
101. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2009;219(3):239-49.
102. Bagel J, Lynde Ch, Tying S. et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo controlled study of etanercept. *J Am. Acad. Dermatol.* 2011 Oct 19.
103. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, et al. Efficacy and safety of brokinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatologists* 2011, 165: 652-660.
104. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of brokinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatologists* 2011 165: 661-668.
105. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet YR:* 2001, VL: 357, NO: 9271, PG: 1842-7
106. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5): 954-60.
107. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):704-10.
108. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):829-35.
109. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):534-42.
110. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, 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 YR:* 2007, VL: 56, NO: 1, PG: 31.e1-15.
111. Reich K, Nestle FO, Papp K, Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet YR:* 2005, VL: 366, NO: 9494, PG: 1367-74.
112. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1161-8.
113. Reich K, Nestle FO, Wu Y, et al. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2007 Sep-Oct;17(5):381-6.

114. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *Journal of the American Academy of Dermatology* YR: 2008, VL: 58, NO: 2: 224-31.
115. Leonardi CL, Kimball AB, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from randomized, double-blind, placebo-controlled trial PHOENIX-1. *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
116. Lebwohl M, Papp K, Han C, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *British Journal of Dermatology*: 2010: 162: 137-146.
117. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008: 371: 1675-84.
118. Langley RG, Feldman SR, Han Ch, et al. 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. *J Am Acad Dermatology* 2010; 63: 457-465.
119. Griffiths CEM, Strober BE, van der Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis: *N Eng J Med*. 2010; 362: 118-28.
120. Strohal R, Puig L, Chouela E, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *Journal of Dermatological Treatment* 2012; 1-10.

16.3. Badania wtórne włączone do analizy (przeglądy systematyczne)

121. [No authors listed]. *Infliximab*. *Prescrire Int*. 2007 Feb;16(87):14.
122. [No authors listed] *Ustekinumab*. *Prescrire Int*. 2009, July: 29 (309): 491-1/491-4.
123. Bansback N, Sizto S, Sun H, Efficacy of systemic treatment for moderate to severe plaque psoriasis: Systematic review and meta-analysis *Dermatology*; 2009; 219; 209-218.
124. Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R., et al. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults; budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness. *Technology Report number 97*, Ottawa: CADTH 2007
125. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):274-85.
126. Brown BC, Warren RB, Grindlay DJC, 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, 664–667
127. Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrisham R., et al. Using number needed to treat to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumor necrosis factor – α inhibitors for patients with severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009, 161: 605-616.
128. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. 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.
129. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007 May;156(5):945-50.

130. Langley RG, Strober BE, Gu Y et al. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis, *British Journal of Dermatology* 2010, 162: 1349-1358.
131. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A., et al. Efficacy of systemic therapies for moderate to severe psoriasis: a systemic review and meta-analysis of long-term treatment. *JEADV* 2012, 1-14
132. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Apr;8(5):617-32.
133. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr, et al. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):125-35.
134. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD et al. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg.* 2009 Sep-Oct;13 Suppl 2:S49-57.
135. Reich K, Sinclair R, Roberts G, et al. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1237-54.
136. Reich K, Burden D, Eaton JN, et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis; a network meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* 2012; 166; 179-188.
137. Ryan C, LEonardi CL, Kreuger JC, et al. Association between biologics therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306(8): 864-871
138. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP, et al. Formulary review of 2 new biologic agents; Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis and Ustekinumab for plaque psoriasis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010; 16 (6); 402-416
139. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, et al. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatologia Kliniczna* 2011; 13(4): 215-228.
140. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):513-26.
141. Schmitt J, Wozel G, Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal on systematic review of the literature. *Biologics; Targets & Therapy* 2009; 3; 303-318.
142. Turner D, Southampton Health Technology Assessments Centre. Adalimumab for the treatment of psoriasis. November 2007, SHTAC
143. Thomson A, Chrisp P. Etanercept in psoriasis: the evidence of its therapeutic impact. *Core Evidence* 2007; 2(1): 51-62
144. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(46):1-233, i-iv.
145. Wu Y, Chen J, Li HZ, et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody; a systematic review. *Eur., J. of Dermatology* 2012; 22(1): 72-82.
146. Tan Jy, Li S, Yang K et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: A meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment* 2011; 22: 323-336.
147. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk of 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. *JEADV* 2012; February: 1-6.

148. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, et al. Behandlung der plaque-psoriasis mit biologics. Eine metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. Medizinische Klinik 2009; 104(2): 125-136.

16.4. Publikacje uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa

149. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
150. 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_urzcen_03042012.pdf.
151. <http://www.urpl.gov.pl/> (19.06.2012)
152. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (19.06.2012)
153. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf
154. 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 (19.06.2012)
155. 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 (19.06.2012)
156. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121962.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=4 (19.06.2012)
157. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194135.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=2 (19.06.2012)
158. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con137841.pdf> (19.06.2012)
159. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con126109.pdf> (19.06.2012)
160. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (19.06.2012)
161. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166914.pdf> (19.06.2012)
162. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125057_0016lbl.pdf (19.06.2012)
163. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194134.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=adalimumab&utm_content=1 (19.06.2012)
164. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con023071.pdf> (19.06.2012)
165. 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 (19.06.2012)

166. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf (19.06.2012)
167. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (19.06.2012)
168. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174245.pdf> (19.06.2012)
169. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM174242.pdf> (19.06.2012)
170. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166515.pdf> (19.06.2012)
171. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166923.pdf> (19.06.2012)
172. 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 (19.06.2012)
173. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194136.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=8 (19.06.2012)
174. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239986.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=10 (19.06.2012)
175. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm247032.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=remicade&utm_content=3 (19.06.2012)
176. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con057223.pdf>
177. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019550> (19.06.2012)
178. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con143545.pdf> (19.06.2012)
179. <http://urpl.gov.pl/search?cx=003109349944084999944%3Ajw6477jdbtg&cof=FORID%3A10%3BNB%3A1&ie=UTF-8&hl=pl&q=infliksymb+site%3Ahttp%3A%2F%2Fwww.urpl.gov.pl+OR+siteor.com%2Furpl> (19.06.2012)
180. 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
181. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf (19.06.2012)
182. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
183. 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 (19.06.2012)
184. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con041305.pdf> (19.06.2012)

16.5. Badania wykluczone z analizy

185. [brak autora] Etanercept might relieve fatigue and depression in psoriasis. *Pharmaceutical Journal* (2005) 275:7381 (768)
186. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Apr;4(2):345-51.
187. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB, Long term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatologic Therapy* 2009, 22:431-440.
188. Arruda L., Ypiranga S., Martins G.A. Systemic treatment of psoriasis - Part II: Biologic immunomodulator agents. *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2004) 79:4 (393-411)
189. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from phase II/III randomized controlled study. *Journal of Dermatology* 2010; 37:299-310.
190. Bahner JD, Cao LY, Korman NJ, Biologics in the management of psoriasis; *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009; 2: 111-128.
191. Bailey EE, Ference EH, Alikan A et al. Combination treatments for psoriasis *Arch Dermatol* 2012 148(4): 511-522.
192. Barker J, Hoffman M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1), *British Association of Dermatologists* 2011; 165: 1109-1117.
193. Bartlett BL, Tying SK, Ustekinumab for chronic plaque psoriasis *The Lancet* 2008; 371(17): 1639-1640.
194. Białynicki-Birula R, Baran E, Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy. *Dermatologia Kliniczna* 2011; 13(2): 95-98.
195. Bianchi L., Giunta A., Papoutsaki M., Efficacy and safety of long-term infliximab therapy in moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* (2006) 141:1 (73-78).
196. Bissonnette R, Pulin Y, Guenther L et al. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo controlled-study. *JEADV* 2011; 25: 1402-1408.
197. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J of Drugs In Dermatology* 2008; 7(10): 940-946.
198. Boehncke W.-H., Prinz J., Gottlieb A.B. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *Journal of Rheumatology* (2006) 33:7 (1447-1451).
199. Bos J.D., De Korte J. Effects of etanercept on quality of life, fatigue, and depression in psoriasis. *Lancet* (2006) 367:9504 (6-7).
200. Brodsky V, Pentek M, Gulacsi L, Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. *Scand J Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;37(5):399-400.
201. Cada DJ, Levien TL, Baker DE, Ustekinumab, *Hosp Pharma* 2010; 45(4): 320-328.
202. Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Mar;26(1):6-14.
203. Castello-Soccio L, von Voorhees SV, Long term efficacy of biologics in dermatology *Dermatol. Ther.* 2009; 22(1): 22-33.

204. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO, The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129:1339-1350.
205. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF-alpha biological agents--a guide for GPs. *Aust Fam Physician*. 2007 Dec;36(12):1035-8.
206. Chen S.-L., Yan J., Liu Y., Efalizumab for psoriasis: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* (2006) 6:4 (267-272).
207. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Mar;58(3):443-6.
208. Clemmensen A, Spon M, Skov L, et al. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *JEADV* 2011; 25:1037-1040.
209. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
210. Costanzo A., Mazzotta A., Papoutsaki M., Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology, Supplement* (2005) 152:1 (187-189)
211. Costanzo A., Papoutsaki M., Mazzotta A., Consecutive use of different biological therapies in the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2007) 157:2 (394).
212. Croom KF, McCormack PL, Adalimumab in plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatology* 2009, 10(1):43-50.
213. Croxtall JD, Ustekinumab A review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011; 71(13): 1733-1753.
214. Dans M., Hivnor C., Van Voorhees A.S. Psoriatic onychopachydermoperiostitis: Improvement with etanercept. *British Journal of Dermatology* (2005) 153:4 (858-859).
215. Dauden E, Griffiths CEM, Ortonne JP, et al. Improvement in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *JEADV* 2009; 23; 1374-1382.
216. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug;20(4):757-90.
217. Dogra A., Sachdeva S. Biologic therapy in psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* (2006) 72:4 (256-265).
218. Dommasch E, Gelfand JM, Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Therapy* 2009; 22(5): 418-430.
219. Downs AM. Adalimumab vs. etanercept in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Sep;32(5):593.
220. Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, et al. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1098-106.
221. Finlay AY, Ortonne JP. Patient satisfaction with psoriasis therapies: an update and introduction to biologic therapy. *J Cutan Med Surg*. 2004 Sep-Oct;8(5):310-20.
222. Fisher VS. Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2005 Jan-Feb;11(1):33-55.
223. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2008) 67:SUPPL. 3 (iii2-iii25).
224. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy. *Arch Dermatol*. 2012, 148(4): 463-470.

225. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
226. Gelfand JM, Wan J, Duffin KC, et al. Comparative effectiveness commonly used systemic treatments of phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol.* 2012; 148(4): 487-494.
227. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008 Jun;158(6):1345-9.
228. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. *Autoimmun Rev.* 2007 Sep;6(8):515-9.
229. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T., Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Arthritis and Rheumatism* (2007) 56:2 (476-488).
230. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J EADY* 2011;1-8.
231. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jul;63(7):769-73.
232. Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S101-11.
233. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, et al. Long term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infection and malignancy from pooled phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 731-741. May 2012, 66(5): 742-751.
234. Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb;66(2):241-51.
235. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S92-100.
236. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jan;48(1):68-75.
237. Gottlieb AB. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2004;17(5):401-8.
238. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a humab interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Lancet* 2009; 373:633-640.
239. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis *Br J Dermatol.* 2012 Apr 25.
240. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):e55-79.
241. Griffiths C.E.M., Iaccarino L., Naldi L., Psoriasis and psoriatic arthritis: Immunological aspects and therapeutic guidelines. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2006) 24:SUPPL. 40 (S72-S78).

242. Griffiths CEM, Comparing biological therapies in psoriasis: implications for clinical practice. *J EADV* 2010 24(6):10-14.
243. Guenther L, Langley RG, Shear NH, et al. Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: a consensus of the Canadian Psoriasis Expert Panel. February 27, 2004. *J Cutan Med Surg*. 2004 Sep-Oct;8(5):321-37.
244. Guenther L, Han C, Szapary P, et al. impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J EADV* 2011; 25:851-857.
245. Heenen M., Simonart T. Biologic agents and psoriasis. *Revue Medicale de Bruxelles* (2008) 29:1 (37-40).
246. Heymann WR. Side effects of the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):692-3.
247. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, et al. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):819-36.
248. Igarashi A, Kato T, Song M, et al. 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. *Journal of Dermatology* 2012; 39: 242-252.
249. Kemeny L., Brodszky V., Karpati K., The role of biological drugs in the treatment of psoriasis, results from 9 randomized placebo-controlled trials. *Orvosi Hetilap* (2006) 147:21 (981-990).
250. Kerbleski JF, Gottlieb AB, Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments, *Gut* August 2009 58(8).
251. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, et al. Coronary Heart Disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *The American Journal of Medicine* 2010: 123: 350-357.
252. Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, et al. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: e67-76.
253. Kimball AB, Gordon KB, Fakhrazadeh S, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):861-72.
254. Kircik LH, del Rosso JQ, Anti-TNF agents for the treatment of psoriasis, *Journal of Drugs in Dermatology*. 2009 Jun;8(6):546-59.
255. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2008 Oct 16:1-8.
256. Koo J., Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *Journal of Dermatological Science* (2005) 38:2 (75-87).
257. Koutruba N, Emer J, Lebowitz M, review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 123-141.
258. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1275-7.
259. Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2004 Feb;140(2):218-25.
260. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis *New Eng. J Med*. 2007; 356(6): 580-592.

261. Krulig E, Gordon KB, Ustekinumab: an evidence based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. *Core Evidence* 2010; 5: 11-22.
262. Kuhn A, Lunger TA, Is ustekinumab superior to etanercept for psoriasis.? *Nature Reviews*, 2010, 6:500-501.
263. Van Kuijk AWR, Gerlag DM, Vos K, et. al. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1303-1309.
264. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M, New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology. *Am J Clin Dermatology* 2011; 12(2): 113-125.
265. Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2007 Dec;6(12):1205-12.
266. Langley RG, Gupta AK, Cherman AM, Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1. Review *J of Cutaneous Medicine and Surgery* 2007; 11 (3): 99-122.
267. Laws PM, Warren RB, Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2011 7(2): 155-164.
268. Lee MR, Cooper AJ. Biologic agents in psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2006 Nov;47(4):217-29; quiz 229-30.
269. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Rationale for dosing recommendations, *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 571-579.
270. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, et al. Long term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open label study. *J Drugs Dermatol*. 2010 Aug;9(8):928-37.
271. Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet. *Arch. Dermatol*. 2011, 147(4):429-436.
272. Leonardi C, Papp K; Strober B, et al. The long term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis. *Am J Clin Dermatology* 2011; 12 (5): 321-337.
273. Leonardi C, Sobell JM, Crowley JJ, et al. Efficacy, Safety, and Medication Cost Implications of Adalimumab 40 mg Weekly Dosing in Psoriasis Patients with Sub-Optimal Response to 40 mg Every Other Week Dosing: Results from an Open-Label Study. *J Dermatol*. 2012 May 7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11041.x.
274. Lisby S. Use of biological response modifiers in dermatology - Preliminary recommendations for the treatment of psoriasis. *Forum for Nordic Dermato-Venerology* (2004) 9:3 (64-69+92).
275. Luger TA, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate to severe psoriasis, *JEADV* 2009; 23: 896-904.
276. van Lumig PPM, van der Kerkhof PCM, Boezeman JBM, et al. Adalimumab therapy for psoriasis in real world practice: efficacy, safety, and results in biologic-naïve vs non-naïve patients. *JEADV* 2012, Mar 15. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04496.x.
277. Martínez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, et al. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res*. 2007 Nov;299(9):461-5.
278. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.

279. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *Journal of Rheumatology* (2006) 33:4 (712-721).
280. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2 year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 702-709.
281. Mease PJ, signorovitch J, Yu AP, et al. Impact of Adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: *Dermatology* 2010, 220(1):1-7. Epub 2009 Nov 19.
282. Mease PJ, Wooley JM, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Reumatol* 2010; 37: 1221-1227.
283. Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, et al. Systematic review: the short-term and long term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Therapy* 2009, 30: 977-986.
284. Mehta V., Balachandran C. Biologicals in psoriasis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* (2008) 18:2 (100-109).
285. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, et I. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 812-818.
286. Menter A, Reich K, Gottlieb AB et al. Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol*. 2008 Dec;7(12):1137-46.
287. Migliore A, Bizzi E, Broccoli S, et al. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 133-137.
288. Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):517-9.
289. Moore AY, Richarson BS, Long term use of adalimumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis; a review of the literature. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology* 2010; 3:49-58.
290. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):486-502.
291. Murff H.J. Etanercept improves skin lesions and symptoms of depression and fatigue in patients with moderate to severe psoriasis. *Journal of Clinical Outcomes Management* (2006) 13:3 (135-136).
292. Nakagawa H, Schenkel B, kato M et al. 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. *Journal of Dermatology* 2012; 39; 1-9.
293. Nelson A A, Pearce D J, Fleischer A B, New treatments for psoriasis: which biologic is best? *Journal of Dermatological Treatment* YR: 2006, VL: 17, NO: 2, PG: 96-107.
294. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, et al. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;62(4):435-45.
295. Nijsten T, Spuls PI. Adalimumab may be better or no worse than methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):257-8.
296. Ormerod A.D. Adalimumab: A new alternative biologic agent for chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2008) 158:3 (435-436)

297. Ortonne JP, Griffiths CHEM, Dauden E, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks; the CRYSTEL study. *Exper Rev. Dermatology* 2008, 3(6):657-665.
298. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, et al. Patients with moderate to severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *British Journal of Dermatology* 2009; 161; 1190-1195.
299. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factors agents: subanalysis of BELIVE study. *J EADV* 2011; 25:1012-1020.
300. O'Regan C. Errors noted in: re: Migliore A, Bizzi E, Broccoli S Laganà (2011). Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator, *Clin Rheumatol*. 2011 Dec;30(12):1647-8.
301. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Jun;298(1):7-15.
302. Papp KA, Signorovitch J, Ramakrishnan K, et al. Effect of Adalimumab versus placebo on risk of symptoms worsening in psoriasis and subsequent impacts on health related quality of life. *Clin Drug Investi* 2011; 31 (1): 51-60.
303. Papp KA, Kreuger GG, Jemec GB, et al. Long term, continuous dosing of etanercept in patients with plaque psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2011, 6(4): 361-373.
304. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):434-41.
305. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, et al. Assessment of the long term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):e33-45.
306. Papp K, Menter A, Poulin Y, et al. Long term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J EADV* 2012 Mar 16. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04515.x.
307. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, et al. Integrated safety analysis: Short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct 18.
308. Patel T., Gordon K.B. Adalimumab: Efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy* (2004) 17:5 (427-431)
309. Patel RV, Clark LN, Iebwohl M, et al. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:1001-1017.
310. Pearce D.J., Feldman S.R. Update on infliximab: An intravenous biologic therapy for psoriasis. *Expert Review of Dermatology* (2007) 2:6 (707-713)
311. Philipp S., Morcinietz C.S., Wallace L., Biologics for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* (2007) 142:5 (567-591)
312. Pitarch G., Sanchez-Carazo J.L., Mahiques L., Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* (2008) 216:4 (312-316)
313. Poulin Y, Papp KA, Carey W, Gulliver W, Gupta AK. A favourable benefit/risk ratio with efalizumab: a review of the clinical evidence. *J Cutan Med Surg*. 2006;9 Suppl 1:10-7.
314. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RL, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the the PRESTA trial. *J EADV* 2011; 25; 559-564.

315. Ravindran V, Scott DL, Choy EH, A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 855-859.
316. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* YR: 2008, VL: 216, NO: 3, PG: 260-70
317. Reich K, Griffiths CHEM, The relationship between quality of life and skin clearance in moderate to severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Ach Dermatol Res* 2008; 300: 537-544.
318. Reich K, Ustekinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 2009; 4(5): 443-453.
319. Reich K, Langley RG, Lebowhl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *British Association of Dermatologists* 2011, 164: 862-872.
320. Reich K, Papp KA, Griffiths CE, An update on the long term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):300-12.
321. Rich SJ, Bello-Quintero CE. Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *J Manag Care Pharm.* 2004 Jul-Aug;10(4):318-25.
322. Roberts C, Angus JE, Williams HC et al. Ustekinumab for plaque psoriasis (Protocol). *Cochrane database of systematic review* 2011, 1 art. No CD008947.
323. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 10.
324. Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(3):143-55.
325. Ryan C, Patel M, Menter A, Are drug treatments for psoriasis a cardiovascular risk? *Clin. Pract.* 2012; 9 (1): 5-9.
326. Saini R, Tutrone WD, Weinberg JM. Advances in therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene, and pimecrolimus. *Curr Pharm Des.* 2005;11(2):273-80.
327. Sánchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Oliver Martinez V. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf.* 2006;29(8):675-85.
328. Saraceno R., Gottlieb A.B. Infliximab in the treatment of plaque psoriasis. *Therapy* (2007) 4:4 (399-406)
329. Sauder DN, Mamelak AJ. Understanding the new clinical landscape for psoriasis: a comparative review of biologics. *J Cutan Med Surg.* 2004 Jul-Aug;8(4):205-12.
330. Savk E. Efalizumab. *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* (2007) 6:3 (205-210).
331. Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, et al. Ustekinumab: Treatment of adult moderate to severe chronic plaque psoriasis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: 1456-65.
332. Scheinfeld N. Adalimumab (Humira(trademark)): A brief review for dermatologists. *Journal of Dermatological Treatment* (2004) 15:6 (348-352)
333. Schon MP, Efalizumab in the treatment of psoriasis; mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clinics in Dermatology* 2008; 26:509-514.

334. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis : do biologics hold the key to improved tolerability? *Drug Saf.* 2006;29(1):49-66.
335. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, et al. Comparative effectiveness without head to head trials. A method for matching adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(10): 935-945.
336. Smith C.H., Jackson K., Bashir S.J., Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: A prospective, open-label study. *British Journal of Dermatology* (2006) 155:1 (160-169)
337. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008 May;47(5):514-8.
338. Strand V, Sharp V, Koeing AS, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment; *Ann Rheum Dis* 2012; Jul;71(7):1143-50.
339. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis; PRESTA randomized, double blind, multicenter trial. *BMJ* 2010 340; c147.
340. Stevenson ML, Lebwohl M, Iatrogenic effects of biologics for psoriasis, *Clinics in Dermatology* 2011: 29: 614-621.
341. Takahashi M.D.F., Castro L.G.M., Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2007) 157:4 (828-831)
342. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicenter, 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 BELIVE study. *British Journal of Dermatology* 2010, 163: 402-411.
343. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology.* 2005;211(3):209-17.
344. Thomas V.D., Yang F.C., Kvedar J.C. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2005) 53:2 (346-351)
345. Torri H, Nakagawa H, Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Dermatological Science* 2010, 59: 40-49.
346. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;66(5):618-25.
347. Tsai TF, Ho JCh, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab patients with 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.
348. Tying S, Bagel J, Lynde C, et al. Patient-reported outcomes in moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *JEADV* 2011 Dec 21. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04394.x.
349. Tzu J., Kerdel F. From conventional to cutting edge: The new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatologic Therapy* (2008) 21:2 (131-141)
350. Uslu M. Adalimumab. *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* (2007) 6:3 (217-227)
351. Van De Kerkhof P.C.M., Mrowietz U., Segaert S., Comparative efficacy of topical antipsoriatic treatments, systemic treatment and biologics: Is severity assessment beyond psoriasis area and severity index a necessity? *British Journal of Dermatology* (2007) 156:4 (771-772)

352. Weber J, Keam SJ, Ustekinumab, Biodrugs 2009, 23(1): 53-61.
353. Weinberg J.M., Buchholz R., Scheinfeld N. Evidence-based review of biologic therapy for psoriasis: Infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *Advanced Studies in Medicine* (2005) 5:4 (195-206)
354. Weinberg JM, Bottino CJ, Lindholm J, Buchholz R. Biologic therapy for psoriasis: an update on the tumor necrosis factor inhibitors infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *J Drugs Dermatol.* 2005 Sep-Oct;4(5):544-55.
355. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther.* 2003 Oct;25(10):2487-505.
356. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;34(5):353-8.
357. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii87-90; discussion ii91-2.
358. Winterfield LS, Menter A. Infliximab. *Dermatol Ther.* 2004;17(5):409-26.
359. Wozel G., Sticherling M. Systemic psoriasis therapy - The next step. Adalimumab. *Hautarzt* (2007) 58:6 (515-524)
360. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Jan;7(1):9-13.
361. Zaghi D, Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatology.* 2012; 11 (2): 160-167.
362. Zhou H, Hu Ch, Zhu Y et al. Population based exposure efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis; *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 257-267.
363. Zhu Y, Hu Ch, Lu M, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 162-175.

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.....	30
Tabela 2.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	39
Tabela 3.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo	48
Tabela 4.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania etanercept vs placebo	49
Tabela 5.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo	51
Tabela 6.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs placebo.....	53
Tabela 7.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept	54
Tabela 8.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności dla porównania różnych schematów dawkowania etanerceptu.....	55
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	58
Tabela 10.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej	59
Tabela 11.	Ocena ryzyka wyjściowego (analiza jakościowa)	63
Tabela 12.	Wystąpienie zgonu dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	66
Tabela 13.	Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	67
Tabela 14.	Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	68
Tabela 15.	Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	69
Tabela 16.	Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	69
Tabela 17.	Uzyskanie PASI50 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	70
Tabela 18.	Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	70
Tabela 19.	Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	71
Tabela 20.	Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	72
Tabela 21.	Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	72
Tabela 22.	Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	73
Tabela 23.	Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	74
Tabela 24.	Zmiana wyniku PASI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	74
Tabela 25.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	74
Tabela 26.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)	75
Tabela 27.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	76
Tabela 28.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	76
Tabela 29.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)	77
Tabela 30.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach).....	78
Tabela 31.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	78
Tabela 32.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa).....	79
Tabela 33.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa).....	79
Tabela 34.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa).....	80
Tabela 35.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	81

Tabela 36. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa)	82
Tabela 37. Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza w podgrupach)	83
Tabela 38. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	83
Tabela 39. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	83
Tabela 40. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania adalimumab vs placebo	84
Tabela 41. Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	85
Tabela 42. Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	85
Tabela 43. Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	86
Tabela 44. Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	87
Tabela 45. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	87
Tabela 46. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	88
Tabela 47. Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	88
Tabela 48. Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	89
Tabela 49. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza jakościowa)	90
Tabela 50. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	91
Tabela 51. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumab vs placebo	91
Tabela 52. Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	92
Tabela 53. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	92
Tabela 54. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	94
Tabela 55. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	95
Tabela 56. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	96
Tabela 57. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	97
Tabela 58. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	98
Tabela 59. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	99
Tabela 60. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	100
Tabela 61. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)	101
Tabela 62. Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	102
Tabela 63. Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa)	102
Tabela 64. Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	104
Tabela 65. Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	105
Tabela 66. Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	106
Tabela 67. Bezwzględna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo	107
Tabela 68. Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza jakościowa i ilościowa)	107
Tabela 69. Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	108
Tabela 70. Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa)	109

Tabela 71.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	109
Tabela 72.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	110
Tabela 73.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	111
Tabela 74.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo.....	112
Tabela 75.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo.....	112
Tabela 76.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	113
Tabela 77.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 50 mg vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	113
Tabela 78.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (analiza jakościowa).....	114
Tabela 79.	Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	115
Tabela 80.	Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	116
Tabela 81.	Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	117
Tabela 82.	Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	118
Tabela 83.	Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	119
Tabela 84.	Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	119
Tabela 85.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	120
Tabela 86.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	121
Tabela 87.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	122
Tabela 88.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept vs placebo (analiza jakościowa).....	123
Tabela 89.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	124
Tabela 90.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	125
Tabela 91.	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo.....	126
Tabela 92.	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo.....	126
Tabela 93.	Wystąpienie zgonu dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	127
Tabela 94.	Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	127
Tabela 95.	Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	128
Tabela 96.	Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	129
Tabela 97.	Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	130
Tabela 98.	Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	130
Tabela 99.	Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	131
Tabela 100.	Uzyskanie PASI100 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	132
Tabela 101.	Uzyskanie PASI100 dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	132
Tabela 102.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	132
Tabela 103.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa).....	133
Tabela 104.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	134

Tabela 105.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa).....	134
Tabela 106.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	135
Tabela 107.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa).....	136
Tabela 108.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	136
Tabela 109.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa).....	137
Tabela 110.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	138
Tabela 111.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa).....	139
Tabela 112.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania infliksimab vs placebo.....	139
Tabela 113.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	140
Tabela 114.	Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	141
Tabela 115.	Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	142
Tabela 116.	Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	142
Tabela 117.	Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	143
Tabela 118.	Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	144
Tabela 119.	Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	145
Tabela 120.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	145
Tabela 121.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	146
Tabela 122.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza jakościowa).....	147
Tabela 123.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	147
Tabela 124.	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania infliksimab vs placebo.....	148
Tabela 125.	Wystąpienie zgonu dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	149
Tabela 126.	Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	149
Tabela 127.	Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	150
Tabela 128.	Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	151
Tabela 129.	Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	152
Tabela 130.	Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza jakościowa).....	153
Tabela 131.	Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	154
Tabela 132.	Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	155
Tabela 133.	Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	156
Tabela 134.	Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	157
Tabela 135.	Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	158
Tabela 136.	Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	159
Tabela 137.	Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	160
Tabela 138.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	161
Tabela 139.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	162
Tabela 140.	Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	162
Tabela 141.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	163
Tabela 142.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	164
Tabela 143.	Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	165
Tabela 144.	Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	165
Tabela 145.	Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	166
Tabela 146.	Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	166

Tabela 147. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	168
Tabela 148. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	169
Tabela 149. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)	169
Tabela 150. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza jakościowa)	171
Tabela 151. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	172
Tabela 152. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo	173
Tabela 153. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo	173
Tabela 154. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	174
Tabela 155. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	175
Tabela 156. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	176
Tabela 157. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa).....	177
Tabela 158. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	178
Tabela 159. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	178
Tabela 160. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)	179
Tabela 161. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	180
Tabela 162. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	181
Tabela 163. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)	182
Tabela 164. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	183
Tabela 165. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	183
Tabela 166. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)	184
Tabela 167. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa)	185
Tabela 168. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa)	186
Tabela 169. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs placebo (analiza jakościowa)	187
Tabela 170. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	188
Tabela 171. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (analiza ilościowa).....	189
Tabela 172. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 45 mg a placebo	190
Tabela 173. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 90 mg a placebo	190
Tabela 174. Skuteczność leczenia biologicznego wyrażona PASI75 w 10 tygodniu terapii w zależności od stopnia nasilenia choroby oraz wcześniejszego leczenia.....	192
Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI75	195
Tabela 176. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75.....	195
Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI50	196
Tabela 178. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI50.....	197
Tabela 179. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PASI90	197
Tabela 180. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI90.....	198

Tabela 181. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do jakości życia w skali DLQI	198
Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do AE ogółem.....	199
Tabela 183. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do AE ogółem	200
Tabela 184. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do wycofania z badania ogółem	200
Tabela 185. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu wycofania z badania ogółem	201
Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do przerwania leczenia z powodu AE	201
Tabela 187. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE.....	202
Tabela 188. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami	203
Tabela 189. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami	203
Tabela 190. Działania niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania adalimumab vs placebo	205
Tabela 191. Działania niepożądane raportowane w przedłużeniu badania Menter 2008	206
Tabela 192. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ETA, ADA, INF, oraz UST wydane przez EMA, FDA i MHRA	211
Tabela 193. Odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedź PASI75 oraz wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leków.....	212
Tabela 194. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed.....	254
Tabela 195. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	255
Tabela 196. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Library	256
Tabela 197. Wyniki wyszukania pozostałych baz informacji medycznej	257
Tabela 198. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy	264
Tabela 199. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach RCT włączonych do analizy	267
Tabela 200. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy.....	271
Tabela 201. Zestawienie wszystkich punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach.....	277
Tabela 202. Ocena wiarygodności badań RCT.....	283
Tabela 203. Podsumowanie wyników analizy analizy wrażliwości dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami po wykluczeniu badań z wysokim prawdopodobieństwem zdarzenia w grupie kontrolnej.....	294
Tabela 204. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami po wykluczeniu badań raportujących wyniki jedynie w długim (≥24 tyg.) okresie obserwacji.....	294
Tabela 205. Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	295
Tabela 206. Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	295
Tabela 207. Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	295
Tabela 208. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	296
Tabela 209. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	296
Tabela 210. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	296
Tabela 211. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)	297
Tabela 212. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	297
Tabela 213. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	297
Tabela 214. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)	298
Tabela 215. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	298
Tabela 216. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	298

Tabela 217. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo	298
Tabela 218. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo	299
Tabela 219. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)	299
Tabela 220. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	300
Tabela 221. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	300
Tabela 222. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	300
Tabela 223. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	300
Tabela 224. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne).....	301
Tabela 225. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	301
Tabela 226. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	301
Tabela 227. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	301
Tabela 228. Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	302
Tabela 229. Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	302
Tabela 230. Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	302
Tabela 231. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)	303
Tabela 232. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	303
Tabela 233. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	303
Tabela 234. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa).....	304
Tabela 235. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	304
Tabela 236. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	304
Tabela 237. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg	304
Tabela 238. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 90 mg	305
Tabela 239. Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	305
Tabela 240. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	306
Tabela 241. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	306
Tabela 242. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	306
Tabela 243. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	306
Tabela 244. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	307
Tabela 245. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne).....	307
Tabela 246. Zmiana wyniku PASI dla porównania etanerceptu 50 mg i etanerceptu 100 mg (analiza jakościowa)	307

Tabela 247. Zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	308
Tabela 248. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)	308
Tabela 249. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)	308
Tabela 250. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg	309
Tabela 251. Wytyczne / rekomendacje dotyczące leczenia łuszczycy	310
Tabela 252. Przeglądy Prescrire	316
Tabela 253. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	317
Tabela 254. Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia	329
Tabela 255. Zestawienie toczących się badań klinicznych	333
Tabela 256. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	337
Tabela 257. Formularz ekstrakcji kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach randomizowanych	338
Tabela 258. Formularz ekstrakcji charakterystyki populacji w badaniach randomizowanych	339
Tabela 259. Formularz ekstrakcji charakterystyki interwencji w badaniach randomizowanych	339
Tabela 260. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych	339
Tabela 261. Formularz ekstrakcji wyników z badań randomizowanych	339
Tabela 262. Skala Jadad do oceny badań RCT	340
Tabela 263. Opis skali GRADE	340

18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUOROM	46
Rysunek 2. Uzyskanie PASI75 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	68
Rysunek 3. Uzyskanie PASI90 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	71
Rysunek 4. Uzyskanie PASI100 dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	73
Rysunek 5. Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	75
Rysunek 6. Zmiana wyniku DLQI dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	77
Rysunek 7. Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	79
Rysunek 8. Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	80
Rysunek 9. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	82
Rysunek 10. Wystąpienie AE ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	85
Rysunek 11. Wystąpienie poważnych AE dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	87
Rysunek 12. Wycofanie z badania ogółem dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza).....	89
Rysunek 13. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania adalimumab vs placebo (metaanaliza)	90
Rysunek 14. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	94
Rysunek 15. Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	95
Rysunek 16. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	97
Rysunek 17. Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	98
Rysunek 18. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza).....	100
Rysunek 19. Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	101
Rysunek 20. Uzyskanie PASI100 dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	102
Rysunek 21. Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	103
Rysunek 22. Względna zmiana wyniku PASI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	104
Rysunek 23. Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	106
Rysunek 24. Względna zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	107
Rysunek 25. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza).....	110
Rysunek 26. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza).....	111
Rysunek 27. Wystąpienie AE ogółem dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (analiza jakościowa)	114
Rysunek 28. Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	116
Rysunek 29. Wystąpienie poważnych AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	117
Rysunek 30. Wystąpienie infekcji dla porównania etanercept 100 mg vs placebo (metaanaliza).....	118
Rysunek 31. Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	121
Rysunek 32. Wycofanie z badania ogółem dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	122
Rysunek 33. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 50 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	124
Rysunek 34. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania etanercept 100 mg/tydz. vs placebo (metaanaliza)	125

Rysunek 35. Uzyskanie PASI75 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	128
Rysunek 36. Uzyskanie PASI50 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	129
Rysunek 37. Uzyskanie PASI90 dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	131
Rysunek 38. Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	133
Rysunek 39. Zmiana wyniku DLQI dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	134
Rysunek 40. Zmiana wyniku SF-36 PCS dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	136
Rysunek 41. Zmiana wyniku SF-36 MCS dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	137
Rysunek 42. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	138
Rysunek 43. Wystąpienie AE ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	141
Rysunek 44. Wystąpienie poważnych AE dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	142
Rysunek 45. Wystąpienie infekcji dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	144
Rysunek 46. Wycofanie z badania ogółem dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza).....	146
Rysunek 47. Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania infliksimab vs placebo (metaanaliza)	147
Rysunek 48. Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	150
Rysunek 49. Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	151
Rysunek 50. Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	153
Rysunek 51. Uzyskanie PASI50 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	154
Rysunek 52. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	156
Rysunek 53. Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	157
Rysunek 54. Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	159
Rysunek 55. Uzyskanie PASI100 dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	160
Rysunek 56. Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza).....	161
Rysunek 57. Zmiana wyniku DLQI dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza).....	162
Rysunek 58. Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	164
Rysunek 59. Względna zmiana wyniku PASI (%) dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	165
Rysunek 60. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	168
Rysunek 61. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	169
Rysunek 62. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	171
Rysunek 63. Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	172
Rysunek 64. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza).....	175
Rysunek 65. Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza).....	176
Rysunek 66. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza).....	177
Rysunek 67. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza).....	178
Rysunek 68. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45mg vs placebo (metaanaliza).....	180
Rysunek 69. Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza).....	181
Rysunek 70. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	182
Rysunek 71. Wystąpienie poważnych infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	183
Rysunek 72. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	185
Rysunek 73. Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	186
Rysunek 74. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo (metaanaliza)	188
Rysunek 75. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo (metaanaliza)	189

Rysunek 76. Graficzna ilustracja przejść pomiędzy poszczególnymi lekami w ramach MTC	194
Rysunek 77. Sieć połączeń dla MTC – PASI50	287
Rysunek 78. Sieć połączeń dla MTC – PASI75	288
Rysunek 79. Sieć połączeń dla MTC – PASI90	289
Rysunek 80. Sieć połączeń dla MTC – AE ogółem	290
Rysunek 81. Sieć połączeń dla MTC – AE ogółem	291
Rysunek 82. Sieć połączeń dla MTC – wycofanie z badania z powodu AE	292
Rysunek 83. Sieć połączeń dla MTC – zmiana w skali DLQI	293

19. ANEKSY

19.1. Strategia wyszukiwania oraz wyniki przeszukania systematycznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 194.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	#17 AND #33 AND #34	575
Data wyszukiwania: 23 maja 2012 r.		

Tabela 195.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	#19 AND #40 AND #41	1554

Data wyszukiwania: 23 maja 2012 r.

Tabela 196.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Library

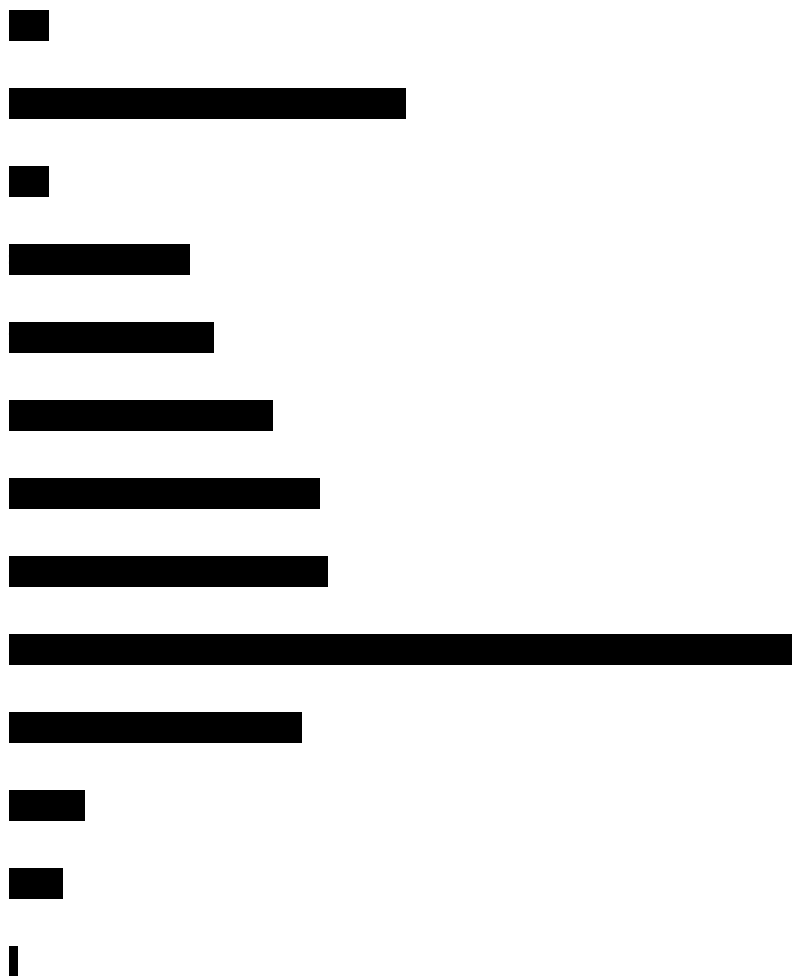
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	#17 AND #29 AND #30	272
Data wyszukiwania: 13 czerwiec 2012 r.		

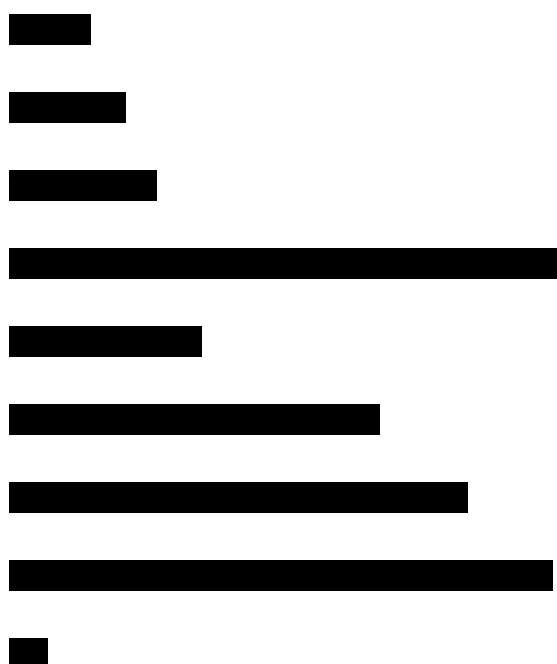
Tabela 197.
Wyniki wyszukiwania pozostałych baz informacji medycznej

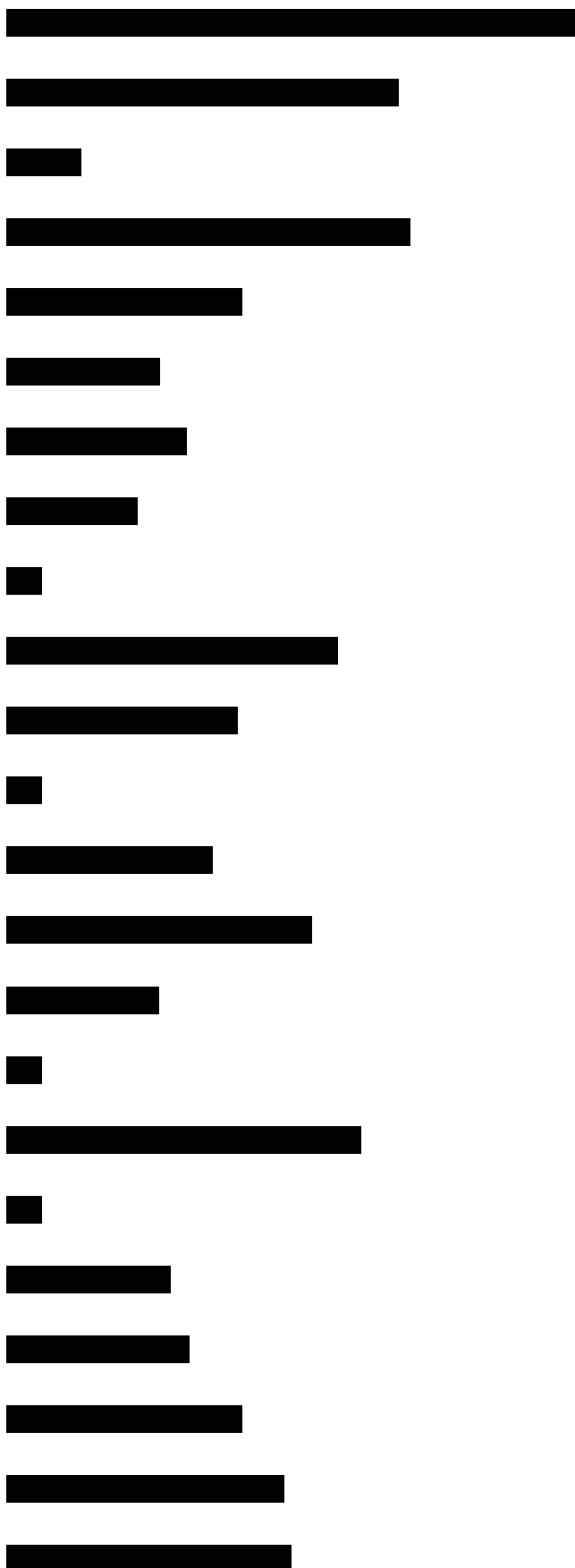
Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
National Institute for Health and Clinical Excellence NICE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cochrane Collaboration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Centre for Reviews and Dissemination CRD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Food and Drug Administration FDA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
European Medicine Agency EMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
MHRA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
URPL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
EADV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AETMIS- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CAHIAQ - Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HAS - Haute Autorité de Santé	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NETSCC, HTA - NIHR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



19.2.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla dychotomicznych punktów końcowych



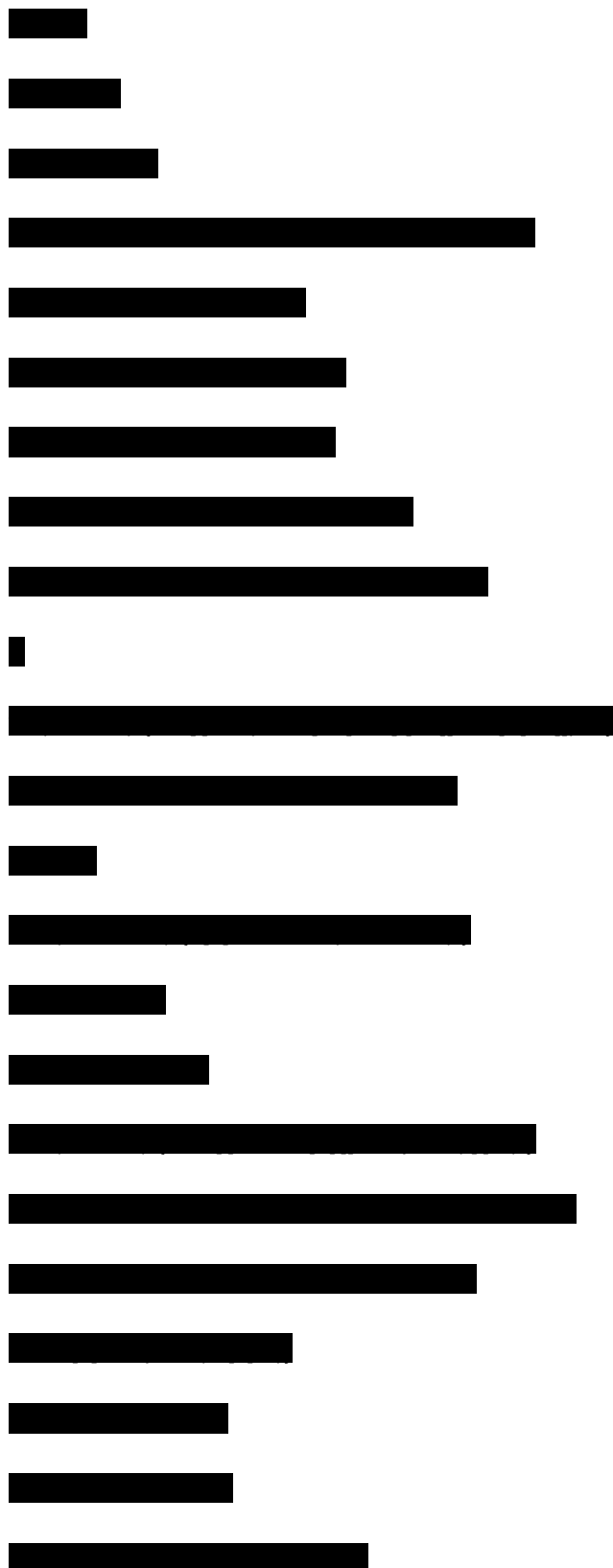


[REDACTED]

19.2.3. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych dla ciągłych punktów końcowych

[REDACTED]

19.2.4. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych dla ciągłych punktów końcowych



19.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 198.
Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Gordon 2006	1)wiek ≥ 18 lat; 2)umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata trwająca ≥ 1 rok i obejmująca $\geq 5\%$ BSA; 3)aktywna łuszczycza występująca pomimo stosowania leczenia miejscowego; 4)nieleczeni wcześniej anty-TNF.	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); 4)niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.
Saurat 2008	1)wiek ≥ 18 lat; 2)umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ($\geq 10\%$ BSA zajętej chorobą i PASI ≥ 10) trwająca ≥ 1 rok; 3)stabilna łuszczycza przez ≥ 2 mies.; 4)wskazania do leczenia ogólnoustrojowego lub fototerapii; 5)aktywna łuszczycza mimo leczenia miejscowego; 6)nieleczeni wcześniej anty-TNF ani MTX.	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 wyleczony nieprzerzutowy płaskokomórkowy lub podstawnokomórkowy rak skóry i/lub rak szyjki macicy); 4)stan obniżonej odporności; 5)niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym i wszystkich mężczyzn.
Menter 2008	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 łuszczycza co najmniej 2 mies. przed skринingiem.	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); 4)niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.
Gottlieb 2003	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, erytrodemiczna lub krostkowa; 2)inne choroby skóry; 3)inne potwierdzone stany chorobowe, które mogłyby zakłócać ocenę skuteczności ETA.
Papp 2005	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, erytrodemiczna lub krostkowa; 5)terapia ogólnoustrojowa lub PUVA w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 6)stosowanie miejscowych kortykosteroidów, preparatów wit. A lub D, ditranolu lub fototerapii promieniami UVB w okresie 2 tyg. przed badaniem; 7)wcześniejsze stosowanie ETA i anty-TNF; 8)zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kerkhof 2008	1)wiek ≥18 lat; 2) stabilna, umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥10); 3)niepowodzenie w leczeniu, przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej/fototerapii.	1)aktywna grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa łuszczycy; 2)aktywne schorzenia skóry inne niż łuszczycy; 3)poważne infekcje w okresie 1 mies. przed skringiem lub pierwszą wizytą; 4)BMI >38kg/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, psoralen z UVA, 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 (pimekrolimus lub takrolimus) w czasie 2 tyg. przed badaniem.
Tyring 2006	1)wiek ≥18 lat; 2)stabilna łuszczycy plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥10); 3)przynajmniej jedna wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa (albo wskazania do tego rodzaju terapii).	1)choroba psychiczna w wywiadzie; 2) schorzenia skóry inne niż łuszczycy; 3)aktywna grudkowata, erytrodermiczna, lub krostkowa łuszczycy; 4)terapia ogólnoustrojowa, psoralenem UVA na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5)leczenie miejscowe kortykosteroidami, wit. A lub D, ditranolem lub fototerapia UVB na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, 6)terapia ETA lub innymi lekami biologicznymi; 7)zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne.
Leonardi 2003	1)wiek≥18 lat; 2)stabilna, aktywna łuszczycy 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.	1)łuszczycy grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa; 2)inne schorzenia skóry, które mogłyby zakłócić wyniki badania; 3)wcześniejsze stosowanie ETA lub innych anti-TNF; 4)przyjmowanie przeciwciał przeciw CD4 lub białek fuzyjnych interleukiny-2 w ciągu ostatnich 6 mies.; 5)przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych, psoralenu-UVA, kortykosteroidów ogólnoustrojowo lub innych leków w ciągu ostatnich 4 tyg.; 6)UVB, miejscowo kortykosteroidy, analogi wit. A lub D lub anthralin w ciągu ostatnich 2 tyg.; 7)antybiotyki w ciągu ostatniego tyg. przed badaniem.
Gottlieb 2011	1)wiek ≥18 lat; 2) stabilna≥2 mies. łuszczycy plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥12; PGA≥3); 3)zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	1)wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, ETA; 2)nadwrażliwość na ETA; 3)niezdolność przerwania dotychczasowej terapii.
Strober 2011	1)wiek ≥18 lat; 2) stabilna≥2 mies. łuszczycy plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥12; PGA≥3); 3)zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	1)wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, etanerceptem; 2)nadwrażliwość na etanercept; 3)niezdolność przerwania dotychczasowej terapii.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bagel 2011	1) wiek ≥ 18 lat; 2) stabilna umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10 ; SSA $\geq 30\%$; PSSI ≥ 15); 3) wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	1) łuszczycza grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa; 2) znaczące problemy medyczne; 3) przebyta gruźlica; 4) nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat; 5) miejscowo podawana cyklosporyna, inhibitory kalcyneuryny w ciągu ostatnich 2 tyg.; 6) podskórne lub doustne podawanie cyklosporyny, retinoidów, analogów witaminy A i D, anthralin, steroidów, cyklofosfamidu, sulfasalizyny, fototerapii w ciągu ostatnich 28 dni; 7) stosowanie Efalizumabu, Alefaceptu, anty-TNF w przebiegu ostatnich 3 miesięcy; 8) stosowanie inhibitorów IL-12/23 w okresie 6 mies.
Gottlieb 2004	1) wiek ≥ 18 lat; 2) łuszczycza plackowata ≥ 6 mies.; 3) wcześniejsze stosowanie psoralen-UVA lub innej terapii ogólnoustrojowej; 3) PASI ≥ 12 ; 4) $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; 5) ciężka postać choroby.	1) łuszczycza 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) ciąża aktualnie lub planowana w ciągu najbliższych 12 mies.; 6) choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie; 7) nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawnokomórkowy rak skóry).
Reich 2005	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.	1) wcześniejsza terapia INF lub innymi anty-TNF; 2) ryzyko poważnych infekcji lub poważne infekcje; 3) choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie.
Chaudhari 2001	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.	1) terapia miejscowa 14 dni przed badaniem lub terapia ogólnoustrojowa 28 dni przed badaniem; 2) leczenie inhibitorami TNF lub innymi białkami fuzyjnymi otrzymanymi drogą inżynierii biologicznej lub lekami immunobiologicznymi; 4) seropozytywność HIV, WZW typu B lub C; 5) nadużywanie substancji psychoaktywnych (alkohol, narkotyki); 6) przebyte poważne infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ciągu 3 mies. przed badaniem; 7) aktywna gruźlica w wywiadzie w ciągu 3 lat poprzedzających badanie; 8) nowotwór w wywiadzie w ciągu 5 lat poprzedzających badanie 9) limfadenopatia albo powiększenie śledziony; 9) istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
Menter 2007	1) umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata; 2) wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej; 3) PASI ≥ 12 , $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę.	1) przebyte poważne infekcje lub choroby limfoproliferacyjne; 2) aktywna gruźlica; 3) terapia INF w przeszłości.
PHOENIX 1 2008	1) wiek ≥ 18 lat; 2) łuszczycza plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12); 3) zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	1) łuszczycza 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) 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.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PHOENIX 2 2008	1)wiek ≥18 lat; 2) łuszczycza plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥12); 3)zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.	1)łuszczycza 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)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.
ACCEPT 2010	1)wiek ≥18 lat; 2) łuszczycza plackowata ≥6 mies. (≥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)łuszczycza 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) terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 5)terapia miejscowa 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 6) przyjmowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 4 tygodni lub 5 czasów półtrwania leku (w zależności co trwa dłużej), 7)wcześniejsze leczenie ETA lub UST.
Strohal 2012	1)wiek ≥18 lat; 2) stabilna≥2 mies. łuszczycza plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥10); nieskuteczność lub przeciwwskazania do leczenia metotreksatem, cyklosporyną i terapią PUVA.	1)inna choroba skóry która mogłaby zaburzyć ocenę skuteczności leku; 2)łuszczycowe zapalenie stawów, toczeń, sklerodermia 3)poważne infekcje w przebiegu mies. od rozpoczęcia badania 4)aktywna gruźlica 5)poważne choroby współistniejące 6) zapalenie naczyń krwionośnych.

Tabela 199.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Podgrupa	Liczebność	Wiek (w latach) ^a	Płeć (M/K) ^b	Okres trwania łuszczycy (w latach) ^a	% BSA zajętej przez chorobę	PASI ^a
Gordon 2006	ADA 40 mg EOW	45	46 (20-71) ^c	71/29	21 (1,3-57,9) ^c	29 (6-58) ^c	16,7 (5,4-39,0) ^c
	ADA 40 mg OW	50	44 (24-86) ^c	66/34	18 (1,7-47,7) ^c	25 (5-83) ^c	14,5 (2,3-42,4) ^c
	PLC	52	43 (20-70) ^c	65/35	19 (1,0-39,9) ^c	28 (7-75) ^c	16,0 (5,5-40,4) ^c
Saurat 2008	ADA 40 mg EOW	108	42,9 (12,6)	65/35	17,9 (10,1)	33,6 (19,9)	20,2 (7,5)

Badanie	Podgrupa	Liczebność	Wiek (w latach) ^a	Płeć (M/K) ^b	Okres trwania łuszczycy (w latach) ^a	% BSA zajętej przez chorobę	PAS ^{la}
	MTX	110	41,6 (12,0)	66/34	18,9 (10,2)	32,4 (20,6)	19,4 (7,4)
	PLC	53	40,7 (11,4)	66/34	18,8 (8,7)	28,4 (16,1)	19,2 (6,9)
Menter 2008	ADA 40 mg EOW	814	44,1 (13,2)	67/33	18,1 (11,91)	25,8 (15,51)	19,0 (7,08)
	PLC	398	45,4 (13,4)	65/35	18,4 (11,94)	25,6 (14,76)	18,8 (7,09)
Gottlieb 2003	ETA 25 mg BIW	57	48,2 (25-72) ^c	58/42	23 (1,6) ^e	30 (2,3) ^e	17,8 (1,1) ^e
	PLC	55	46,5 (18-77) ^c	67/33	20 (1,7) ^e	34 (3,0) ^e	19,5 (1,3) ^e
Papp 2005	ETA 25 mg BIW	196	45,4 (12,0)	65/35	22,2	28,6 (18,0)	19,1 (8,2)
	ETA 50 mg BIW	194	45,2 (12,4)	67/33	19,9	28,8 (17,2)	19,5 (8,8)
	PLC	193	44,8 (11,3)	64/36	19,4	26,7 (17,0)	18,6 (8,6)
Kerkhof 2008	ETA 50 mg OW	96	45,9 (12,8)	61,5/38,5	19,3 (11,3)	26,5 (15,0)	21,4 (9,3)
	PLC	46	43,6 (12,6)	54/46	17,3 (8,2)	30,3 (17,8)	21,0 (8,7)
Tyring 2006	ETA 50 mg BIW	311	45,8 (12,8)	65/35	20,1 (12,3)	27,2 (18,2)	18,3 (7,6)
	PLC	307	45,6 (12,1)	70/30	19,7 (11,4)	27,2 (17,2)	18,1 (7,4)
Leonardi 2003	ETA 25 mg OW	160	44,4 (0,9) ^e	74/26	19,3 (0,9) ^e	27,7 (1,5) ^e	18,2 (0,7) ^e
	ETA 25 mg BIW	162	45,4 (1,0) ^e	67/33	18,5 (0,9) ^e	28,5 (1,6) ^e	18,5 (0,7) ^e
	ETA 50 mg BIW	164	44,8 (0,8) ^e	65/35	18,6 (0,9) ^e	29,9 (1,6) ^e	18,4 (0,7) ^e
	PLC	166	45,6 (1,0) ^e	63/37	18,4 (0,9) ^e	28,8 (1,4) ^e	18,3 (0,6) ^e

Badanie	Podgrupa	Liczebność	Wiek (w latach) ^a	Płeć (M/K) ^b	Okres trwania łuszczycy (w latach) ^a	% BSA zajętej przez chorobę ^a	PAS ^{la}
Gottlieb 2011	ETA 50 mg	141	43,1 (12,5)	69,5/30,5	17,0 (12,7)	24,1 (15,0)	19,4 (8,0)
	PLC	68	44 (13,6)	69/31	19,1 (13,2)	23,8 (15,5)	18,5 (6,9)
Strober 2011	ETA 50 mg	139	45,2 (14,8)	61/39	15,2 (12,1)	24,7 (13,9)	18,5 (6,0)
	PLC	72	45 (13,9)	64/36	15,5 (11,7)	22,1 (13,4)	18,3 (6,4)
Bagel 2011	ETA 50 mg	62	39 (18-71) ^f	53/47	17,5 (1-45) ^f	15,5 (7-85) ^f	15,5 (8-72) ^f
	PLC	62	42 (18-70) ^f	58/42	11,9 (1-49) ^f	15 (10-68) ^f	15,2 (10-41) ^f
Gottlieb 2004	INF 3 mg/kg	99	45 (37-55) ^d	72/28	18 (12-24) ^d	29 (18-45) ^d	20 (15-26) ^d
	INF 5 mg/kg	99	44 (34-53) ^d	74/26	16 (10-25) ^d	25 (20-40) ^d	20 (14-28) ^d
	PLC	51	45 (30-52) ^d	61/39	16 (6-22) ^d	26 (19-51) ^d	18 (15-27) ^d
Reich 2005	INF 5 mg/kg	301	42,6 (11,7)	69/31	19,1 (11,0)	34,1 (19,0)	22,9 (9,3)
	PLC	77	43,8 (12,6)	79/21	17,3 (11,1)	33,5 (17,5)	22,8 (8,7)
Chaudhari 2001	INF 5 mg/kg	11	51 (14)	63/37	x	x	22,1 (11,5)
	INF 10 mg/kg	11	35 (11)	72/28	x	x	26,6 (10,3)
	PLC	11	45 (12)	72/28	x	x	20,3 (5,5)
Menter 2007	INF 3 mg/kg	313	43,4 (12,6)	66/34	18,1 (11,8)	28,0 (16,3)	20,1 (7,9)
	INF 5 mg/kg	314	44,5 (13,0)	65/35	19,1 (11,7)	28,7 (16,4)	20,4 (7,5)
	PLC	208	44,4 (12,5)	69/31	17,8 (10,8)	28,4 (17,6)	19,8 (7,7)

Badanie	Podgrupa	Liczebność	Wiek (w latach) ^a	Płeć (M/K) ^b	Okres trwania łuszczycy (w latach) ^a	% BSA zajętej przez chorobę	PAS ^{la}
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	UST 45 mg	255	44,8 (12,5)	69/31	19,7 (11,7)	27,2 (17,5)	20,5 (8,6)
	UST 90 mg	256	46,2 (11,3)	68/32	19,6 (11,1)	25,2 (15,0)	19,7 (7,6)
	PLC	255	44,8 (11,3)	72/28	20,4 (11,7)	27,7 (17,4)	20,1 (8,6)
Papp 2008 (PHOENIX 2)	UST 45 mg	409	45,1 (12,1)	69/31	19,3 (11,7)	25,9 (15,5)	19,4 (6,8)
	UST 90 mg	411	46,6 (12,1)	67/33	20,3 (12,3)	27,1 (17,4)	20,1 (7,5)
	PLC	410	47 (12,5)	69/31	20,8 (12,2)	26,1 (17,4)	19,4 (7,5)
Griffiths 2010 (ACCEPT)	ETA 50 mg	347	45,7 (13,4)	71/29	18,8 (12,1)	23,8 (13,9)	18,6 (6,2)
	UST 45 mg	209	45,1 (12,6)	64/36	18,9 (11,8)	26,7 (17,8)	20,5 (9,2)
	UST 90 mg	347	44,8 (12,3)	67/33	18,7 (11,8)	26,1 (17,6)	19,9 (8,4)
Strohal 2012	ETA 50 mg (QW)	137	43,9 (12,7)	74/26	16,6 (10,7)	32,9 (21,1)	20,9 (9,4)
	ETA 50 mg (BW)	136	44 (12,7)	65/35	18,1 (10,4)	33 (19,4)	21,4 (9,4)

a)średnia (SD), chyba, ze określono inaczej w poszczególnych komórkach; b)% pacjentów; c)średnia (zakres); d)mediana (zakres międzykwartylowy); e)średnia (SE). f)mediana (zakres)

Tabela 200.
Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
Gordon 2006	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: 12 tyg. II etap: 48 tyg.	60 tyg. (analiza skuteczności) 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku lub od przerwania leczenia (analiza bezpieczeństwa)	I etap: 2 (4,4) II etap: 8 (18,6)	Niedozwolone było stosowanie współistniejących terapii w zakresie leczenia łuszczycy w trakcie badania z wyj. kortykosteroidów o małej do średniej mocy, stosowanych miejscowo na skórę dłoni, stóp, twarzy i pachwinach.	Okres washout dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla niebiologicznych terapii ogólnoustrojowych i 12 tyg. dla leków biologicznych. Pacjenci, którzy ukończyli I etap badania, włączani byli do etapu II.
	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: 3 (6,0) II etap: 14 (29,8)		
	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.)			I etap: 2 (3,8) II etap: 9 (19,1)		
Saurat 2008	ADA 80 mg s.c. w 0. tyg., następnie 40 mg EOW od 1. tygodnia + PLC OW doustnie	16 tyg.	16 tyg. (analiza skuteczności) 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku (analiza bezpieczeństwa)	4 (3,7)	Każdy pacjent otrzymywał kwas foliowy (około 5 mg OW doustnie). Nie dozwolone 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 podsutkowych i pachwinach, pod warunkiem, że nie były stosowane w okresie 24 godz. przed wizytą kontrolną.	Okres washout dla wcześniejszych terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg. dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla niebiologicznych terapii ogólnoustrojowych i 12 tyg. dla leków biologicznych.
	MTX 7,5-25 mg OW doustnie + PLC s.c w 0. tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1. tygodnia			6 (5,5)		
	PLC s.c w 0. tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1. tygodnia + PLC OW doustnie			5 (9,4)		
Menter 2008	I etap: ADA 80 mg s.c. w 0. tyg., następnie 40 mg EOW od 1.	I etap: 16 tyg. II etap: 17 tyg.	52 tygodnie (analiza	I etap: 31 (3,8) II etap: 30 (5,2)	Okres washout dla wcześniejszej terapii łuszczycy wynosił: 2 tyg.	Po I etapie wszyscy pacjenci przyjmowali ADA 40 mg EOW przez

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi																									
	tygodnia II etap: ADA 40 mg EOW III etap: ADA 40 mg EOW lub PLC	III etap: 19 tyg.	skuteczności) 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku (analiza bezpieczeństwa)	III etap: 79 (16,1)	dla leków stosowanych miejscowo i fototerapii, 4 tyg. dla psoralenu z fototerapią i leków niebiologicznych ogólnoustrojowych, 6 tyg. dla EFA oraz 12 tyg. dla pozostałych leków biologicznych. Dozwolone kortykosteroidy stosowane miejscowo o małej do średniej mocy na skórę dłoni, stóp, twarzy i okolice wyprzeniowe.	17 tygodni (II etap). Następnie pacjenci, którzy osiągnęli PASI75 byli ponownie randomizowani do ADA albo PLC. Wszyscy pozostali otrzymywali nadal ADA 40 mg EOW (III etap).																									
	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			I etap: 43 (10,8) II etap: 3 (11,5) III etap: 4 (18,2)			Gottlieb 2003	ETA 25 mg s.c. BIW	24 tyg.	24 tyg.	9 (16)*	Kontynuowanie leczenia niektórymi miejscowymi preparatami tj. kortykosteroidy o słabym działaniu oraz szampony na bazie dziegciu przy zachowaniu stałych dawek do stosowania na skórę głowy, pach i pachwin.	Leczenie psolarenem z promieniowaniem UVA (PUVA) oraz ogólnoustrojowe terapie łuszczycy zostały zabronione na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; fototerapia UVB, miejscowe kortykosteroidy, analogi witaminy A lub D, anthralin były zakazane na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.	PLC	43 (78)*	Papp 2005	I etap: ETA 25 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 5 (2,5) II etap: 6 (3,1)	Dozwolone było stosowanie terapii miejscowej kortykosteroidami o umiarkowanej sile na skórę głowy, pach lub pachwin; preparaty z dziegciu lub niesteroidowe miejscowe substancje zmiękczające.	x	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 4 (2,1) II etap: 5 (2,6)	I etap: PLC s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 15 (7,8) II etap: 10 (5,6)	Kerkhof 2008	I etap: ETA 50 mg s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 6 (6,2) II etap: 4 (3,2)
Gottlieb 2003	ETA 25 mg s.c. BIW	24 tyg.	24 tyg.	9 (16)*	Kontynuowanie leczenia niektórymi miejscowymi preparatami tj. kortykosteroidy o słabym działaniu oraz szampony na bazie dziegciu przy zachowaniu stałych dawek do stosowania na skórę głowy, pach i pachwin.	Leczenie psolarenem z promieniowaniem UVA (PUVA) oraz ogólnoustrojowe terapie łuszczycy zostały zabronione na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; fototerapia UVB, miejscowe kortykosteroidy, analogi witaminy A lub D, anthralin były zakazane na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.																									
	PLC			43 (78)*			Papp 2005	I etap: ETA 25 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 5 (2,5) II etap: 6 (3,1)	Dozwolone było stosowanie terapii miejscowej kortykosteroidami o umiarkowanej sile na skórę głowy, pach lub pachwin; preparaty z dziegciu lub niesteroidowe miejscowe substancje zmiękczające.	x	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 4 (2,1) II etap: 5 (2,6)		I etap: PLC s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW			I etap: 15 (7,8) II etap: 10 (5,6)			Kerkhof 2008	I etap: ETA 50 mg s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 6 (6,2) II etap: 4 (3,2)	W czasie badania pacjenci mogli stosować miejscowe kortykosteroidy o niskiej do umiarkowanej mocy (z zachowaniem stałej dawki) i jedynie na skórę głowy, pach i pachwin.	x	I etap: PLC s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: 10 (21,7)
Papp 2005	I etap: ETA 25 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 5 (2,5) II etap: 6 (3,1)	Dozwolone było stosowanie terapii miejscowej kortykosteroidami o umiarkowanej sile na skórę głowy, pach lub pachwin; preparaty z dziegciu lub niesteroidowe miejscowe substancje zmiękczające.	x																									
	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW			I etap: 4 (2,1) II etap: 5 (2,6)																											
	I etap: PLC s.c. BIW II etap: ETA 25 mg s.c. BIW			I etap: 15 (7,8) II etap: 10 (5,6)																											
Kerkhof 2008	I etap: ETA 50 mg s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: 6 (6,2) II etap: 4 (3,2)	W czasie badania pacjenci mogli stosować miejscowe kortykosteroidy o niskiej do umiarkowanej mocy (z zachowaniem stałej dawki) i jedynie na skórę głowy, pach i pachwin.	x																									
	I etap: PLC s.c. OW II etap: ETA 50 mg s.c. OW			I etap: 10 (21,7)																											

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
Tyring 2006	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 50 mg s.c. BIW	I etap: 12 tyg. II etap: 84 tyg.	96 tyg.	I etap: 6 (1,9) II etap: 71 (23,3)	Dozwolone było miejscowe stosowanie kortykosteroidów na skórę głowy, pach i pachwin o nie większej niż umiarkowanej sile działania.	Pacjenci z tendencjami samobójczymi byli wycofywani z badania.
	I etap: PLC II etap: ETA 50 mg s.c. BIW			I etap: 15 (4,9) II etap: 56 (19,5)		
Leonardi 2003	I etap: ETA 25 mg s.c. OW II etap: ETA	I etap: 12 tyg. II etap: 24 tyg. Łącznie 60 tyg.	60 tyg.	I etap: bd (6) II etap: bd (12)	Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o słabym lub umiarkowanym działaniu na skórę głowy, pach i pachwin (w stałych dawkach).	x
	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					
Gottlieb 2011	BRI 200 mg s.c w 0. 4. tyg. oraz 100 mg w 8. tyg.	12 tyg.	12 tyg.	10 (7,2)	bd	x
	ETA 50 mg s.c BIW do 11. tyg.			7 (5,0)		
	PLC			5 (7,3)		
Strober 2011	BRI 200 mg s.c w 0. 4. tyg. oraz 100 mg w 8. tyg.	12 tyg.	12 tyg.	8 (5,7)	bd	x
	ETA 50 mg s.c BIW do 11. tyg.			12 (8,6)		
	PLC			6 (8,3)		

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi	
Bagel 2011	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW II etap: ETA 50 mg s.c. OW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I etap: bd II etap: 13 (21)	bd	x	
	I etap: ETA II etap: ETA 50mg s.c. BIW			I etap: bd II etap: 13 (21)			
Gottlieb 2004	INF 3 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg.	6 tyg.	10 tyg. (analiza skuteczności) 30 tyg. (analiza bezpieczeństwa)	30 (30,3)	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 (z wyj. emolientów, szamponów zawierających dziegć lub kwas salicylowy).	W 26. tygodniu 114 pacjentów (z PGA ≥ 3) otrzymało pojedynczą, równą dawkę inicjującą, dawkę INF.	
	INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg.			18 (18%)			
	PLC i.v. w 0. 2. i 6. tyg.			37 (73%)			
Reich 2005	I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. do 46 tyg.	I etap: 24 tyg. II: 22 tyg.	50 tyg.	I etap: 32 (11) II etap: 30 (11,3)	Po upływie 10 tyg. badania pacjenci mogli stosować miejscowo 2,5% hydrokortyzonu (lub jego ekwiwalent) na skórę twarzy lub/i pachwin.	Terapie ogólnoustrojowe i fototerapia musiały zostać przerwane na miesiąc, natomiast terapia miejscowa na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. Terapie te były zabronione podczas trwania badania (50 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.			I etap: 9 (12) II etap: 7 (10,3)			
Chaudhar i 2001	I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja	I etap: 6 tyg. II etap: 20 tyg.	26 tyg.	I etap: 1 (9)	Pacjenci mogli stosować substancje zmiękczające i szampony z dziegciem lub salicylowe	Po 10 tyg. pacjenci zostali przydzieleni do grup w fazie niezaślepionej w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie.	
	I etap: INF 10 mg/kg mc i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja			I etap: 1 (9)			II etap: 4 (13,8)
	I etap: PLC i.v. w 0. 2. i 6. tyg. II etap: INF lub obserwacja			I etap: 1 (9)			
Menter 2007	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	46 tyg. (I etap: 6 tyg.)	50 tyg.	I etap: 21 (6,7) II etap: 87 (29,4)	Inna terapia ogólnoustrojowa, leczenie miejscowe, fototerapia i leki modyfikujące przebieg choroby były zabronione.	Pacjenci leczeni INF w I etapie badania, byli ponownie randomizowani od 14 tygodnia do ciągłej lub przerywanej (podawanej w	

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
	<p>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</p> <p>I etap: PLC II etap: INF 5mg/kg mc w 16. 18. i 22. tyg., następnie co 8 tyg.</p>			<p>I etap: 17 (5) II etap: 69 (23,1)</p> <p>I etap: 24 (12) II etap: 34 (18,6)</p>	Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o słabym działaniu po upływie 10 tyg. badania. Dozwolone były niesteroidowe leki przeciwzapalne.	zależności od potrzeb) terapii podtrzymującej.
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	I etap: 12 tyg. II etap: 28 tyg. III etap: 38 tyg.	76 tyg.	<p>I etap: 1 (0,4) II etap: 38 (15,1) III etap: a) 4 (5,5) b) 0 (0)</p> <p>I etap: 10 (4) II etap: 19 (7,7) III etap: a) 2 (2,3) b) 5 (5,9)</p> <p>I etap: 12 (4,7) II etap: a) 11 (8,9) b) 5 (4,2) III etap: a) 1 (1,5) b) 3 (3,3)</p>	bd	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. W 40 tyg. pacjenci z grupy 1 i 2 z wynikiem 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%.
Papp 2008	I etap: UST 45 mg i.v. w 0. 4. i co 12 tyg.	I etap: 12 tyg. II etap: 16 tyg.	52 tyg.	I etap: 6 (1,5) II etap: 37 (9,0)	bd	Pacjenci z PASI<50 w 28 tyg. zostali wyłączeni z badania, pacjenci z

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
(PHOENIX 2)	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.	III etap: 24 tyg.		III etap: a) 3 (6,7) b) 2 (4,3)		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.
	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: 9 (2,2) II etap: 32 (9,0) III etap: a) 1 (3,1) b) 1 (3,0)		
	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			I etap: 18 (4,4) II etap: a)17 (8,7) b) 22 (11,2) III etap: a) 0 (0) b) 1 (3,0)		
Griffiths 2010 (ACCEPT)	I etap: ETA 50mg s.c. BIW brak leczenia II etap: UST 90mg i.v.	I etap: 12 tyg. II etap: 4 tyg. III etap: 28 tyg.	64 tyg.	I etap: 11 (3,2)	bd	Pacjenci otrzymujący ETA PGA≥3 otrzymywali 90mg UST w 16. 20 tyg. Pacjenci, otrzymujący UST z PGA≥3 w 12 tygodniu, otrzymywali dodatkową, ostatnią dawkę UST w 16 tyg.
	I etap: UST 45mg i.v. w 0. 4. tyg. brak leczenia II etap: UST 45mg i.v. w 16 tyg.			II etap: 8 (0,3) I etap: 8 (3,8)		
	I etap: UST 90mg i.v. w 0. 4. tyg. brak leczenia II etap: UST 90mg i.v. w 16 tyg.			II etap: 2 (1,1) I etap: 5 (1,4) II etap: 7 (2,6)		

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
Strohal 2012 (PRISTINE)	I etap: ETA 50mg s.c OW II etap: ETA 50mg s.c OW	I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.	24 tyg.	I+II etap: 10 (7,3)	Wszystkie terapie ogólnoustrojowe oraz fototerapię dotyczące łuszczycy zostały wstrzymane na 28 dni przed rozpoczęciem badania. Dodatkowo zabronione było stosowanie środków działających miejscowo, z wyjątkiem miejscowo działających kortykosteroidów (skóra głowy, pach oraz pachwin), stosowanie fototerapii PUVA i PUVB, cyklosporyny.	x
	I etap: ETA 50mg s.c BIW II etap: ETA 50mg s.c OW			I+II etap: 12 (8,8)		

*) dodatkowo po przeprowadzonej randomizacji z badania utracono 6 pacjentów (brak informacji w której z grup)

Tabela 201.
Zestawienie wszystkich punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach

Badanie	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
ADA vs PLC		
Gordon 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • PASI100, • Względna zmiana wyniku PASI, • Zmiana wyniku DLQI, • Zmiana wyniku SF-36 PCS, • Zmiana wyniku SF-36 MCS, • Ocena PGA 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Badanie	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Menter 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI90, • PASI100, • Względna zmiana wyniku PASI, • Zmiana wyniku DLQI, • Zmiana wyniku SF-36 PCS, • Zmiana wyniku SF-36 MCS, • Ocena SF-36 (inne kategorie), • Ocena PGA, • Ocena wg skali Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-SHP), • Ocena świądu w skali Psoriasis-related Pruritus Assessment , • Ocena bólu w skali VAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych
Saurat 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • PASI100, • Zmiana wyniku PASI, • Względna zmiana wyniku PASI, • Zmiana wyniku DLQI, • Ocena PGA, • Ocena bólu w skali Visual Analogue Scale (VAS), • Ocena w skali EQ-5D, • Ocena świądu w skali Psoriasis-Related Pruritus Assessment 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Poważne działania niepożądane, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych
ETA vs PLC		
Gottlieb 2003	<ul style="list-style-type: none"> • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana DLQI 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

Badanie	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Kerkhof 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana wyniku PASI, • Względna zmiana wyniku DLQI • Ocena PGA, • Ocena w skali Patient's Global Assessment (ptGA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poważne działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Leonardi 2003	<ul style="list-style-type: none"> • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana wyniku PASI, • Względna zmiana wyniku DLQI, • Ocena PGA, • Poziom CRP 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia
Papp 2005	<ul style="list-style-type: none"> • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana wyniku PASI, • Ocena PGA, • Względna zmiana wyniku DLQI, • Zmiana wyniku SF-36 PCS, • Zmiana wyniku SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu, wystąpienia działań niepożądanych, • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych
Tyring 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana wyniku PASI, • Względna zmiana wyniku DLQI, • Względna zmiana wyniku Functional Assessment of Chronic Illness, Therapy Fatigue (FACIT-F), • Względna zmiana wyniku Beck Depression Inventory (BDI), • Względna zmiana wyniku Hamilton scale for Depression (Ham-D) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Infekcje, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Badanie	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Gottlieb 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI90, • PASI100, • Ocena PGA, • Zmiana wyniku DLQI 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Ciężkie działania niepożądane, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Strober 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI90, • PASI100, • ocena PGA, • Zmiana wyniku DLQI 	<ul style="list-style-type: none"> • Poważne działania niepożądane, • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Ciężkie działania niepożądane, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Bagel 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Ocena PGA, • Ocena w skali Psoriasis Scalp and Severity Index (PSSI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje, • Wycofanie z badania ogółem,
INF vs PLC		
Chaudhari 2001	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 • PASI 50 • Względna zmiana wyniku PASI • ocena PGA 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia • Poważne działania niepożądane • Wycofanie z badania ogółem • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Badanie	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Gottlieb 2004	<ul style="list-style-type: none"> • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Względna zmiana wyniku DLQI, • Ocena PGA 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Poważne infekcje, • Wycofanie z badania ogółem
Reich 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI 75, • PASI 50, • PASI 90, • PASI100, • Względna zmiana wyniku PASI, • NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), • Zmiana wyniku DLQI, • Zmiana wyniku EQ-5D, • Zmiana wyniku FACIT-F, • Zmiana wyniku SF-36 PCS, • Zmiana wyniku SF-36 MCS, • Zmiana wyniku SF-36 (inne kategorie) • Ocena produktywności wg skali VAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Menter 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • PASI 75 • PASI 90 • Względna zmiana wyniku DLQI • Zmiana wyniku SF-36 PCS • Zmiana wyniku SF-36 MCS • Ocena PGA 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działanie niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje, • Wycofanie z badania ogółem, • Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

UST vs PLC		
Leonardi 2008	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 • PASI50 • PASI 90 • PASI 100 • % zmiana PASI • Czas do utraty PASI • Ocena PGA • Ocena DLQI, • Ocena SF-36-PCS • Ocena SF-36-MCS • Ocena SF-36 (inne kategorie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Ciężkie działania niepożądane, • Infekcje ogółem, • Poważne infekcje, • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, • Przerwanie leczenia ogółem
Papp 2008	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 • PASI50 • PASI 90 • PASI 100 • % zmiana PASI • Ocena PGA • Ocena DLQI, • Ocena w skali Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Ciężkie działania niepożądane, • Infekcje ogółem, • Poważne infekcje, • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, • Przerwanie leczenia ogółem
UST vs ETA		
Griffiths 2010	<ul style="list-style-type: none"> • PASI75, • PASI90, • Ocena PGA, • Czas do nawrotu choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Działanie niepożądane z podziałem na zdarzenia, • Poważne działania niepożądane, • Infekcje ogółem, • Poważne infekcje, • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, • Przerwanie leczenia ogółem • Nieprawidłowości w zakresie oznaczeń biochemicznych

ETA50 vs ETA100		
Strohal 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • PASI75, • PASI50, • PASI90, • Bezwzględna zmiana PASI, • Ocena PGA, • Ocena DLQI 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • Poważne działania niepożądane, • Poważne infekcje, • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, • Przerwanie leczenia ogółem

Tabela 202.
Ocena wiarygodności badań RCT

Badanie	Miejsce badania (sponsor)	Rodzaj	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
Gordon 2006													
Saurat 2008													
Menter 2008													
Gottlieb 2003													

Badanie	Miejsce badania (sponsor)	Rodzaj	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
	Amgen Inc.												
Papp 2005													
Kerkhof 2008													
Tyring 2006													
Leonardi 2003													
Gottlieb 2011													
Strober 2011													

Badanie	Miejsce badania (sponsor)	Rodzaj	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
Bagel 2011													
Gottlieb 2004													
Reich 2005													
Chaudhari 2001													
Menter 2007													

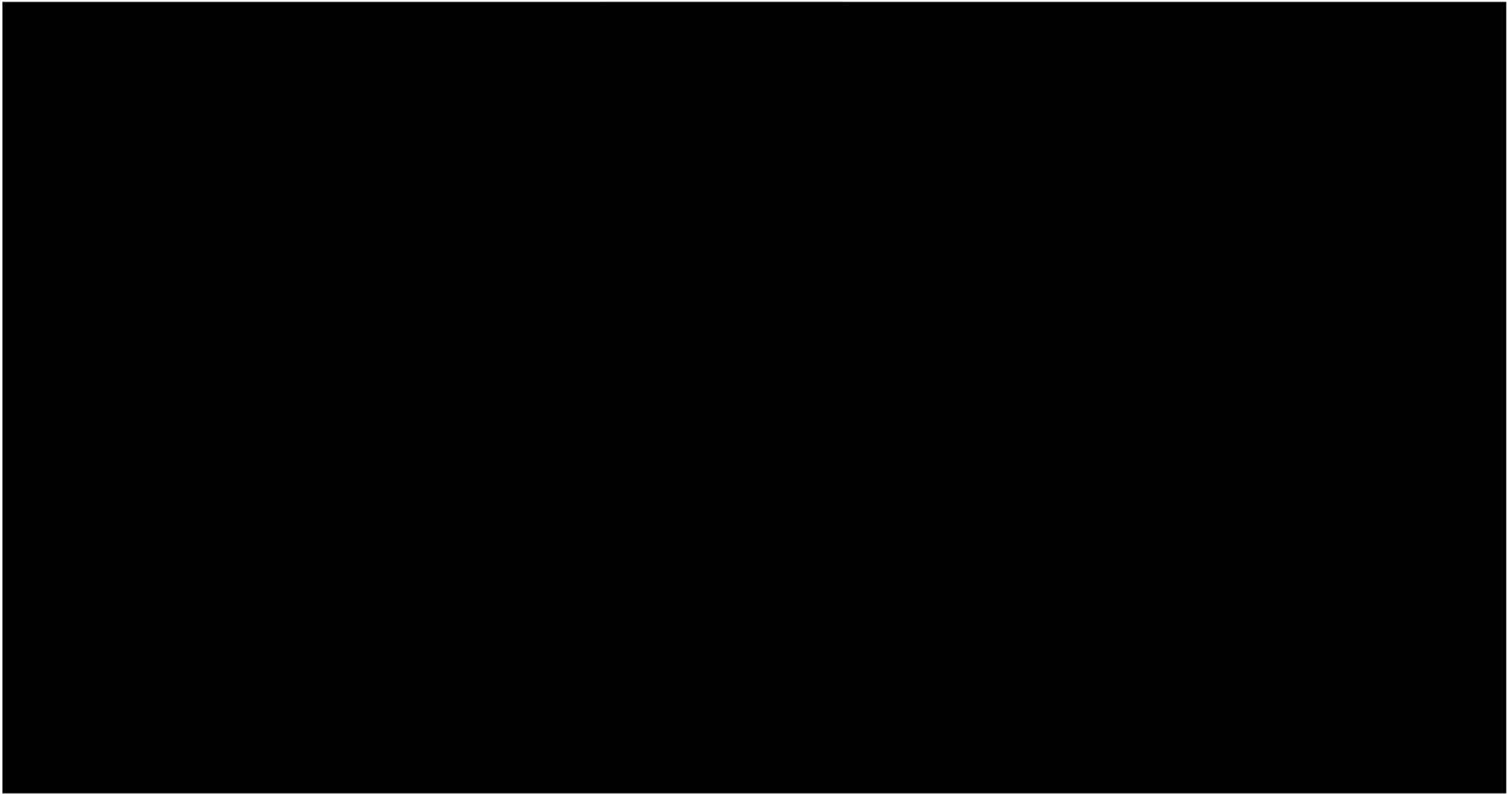
Badanie	Miejsce badania (sponsor)	Rodzaj	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
Leonardi 2008 (PHOENIX 1)													
Papp 2008 (PHOENIX 2)													
Griffiths 2010 (ACCEPT)													
Strohal 2012													

b) Zmodyfikowana analiza ITT - do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

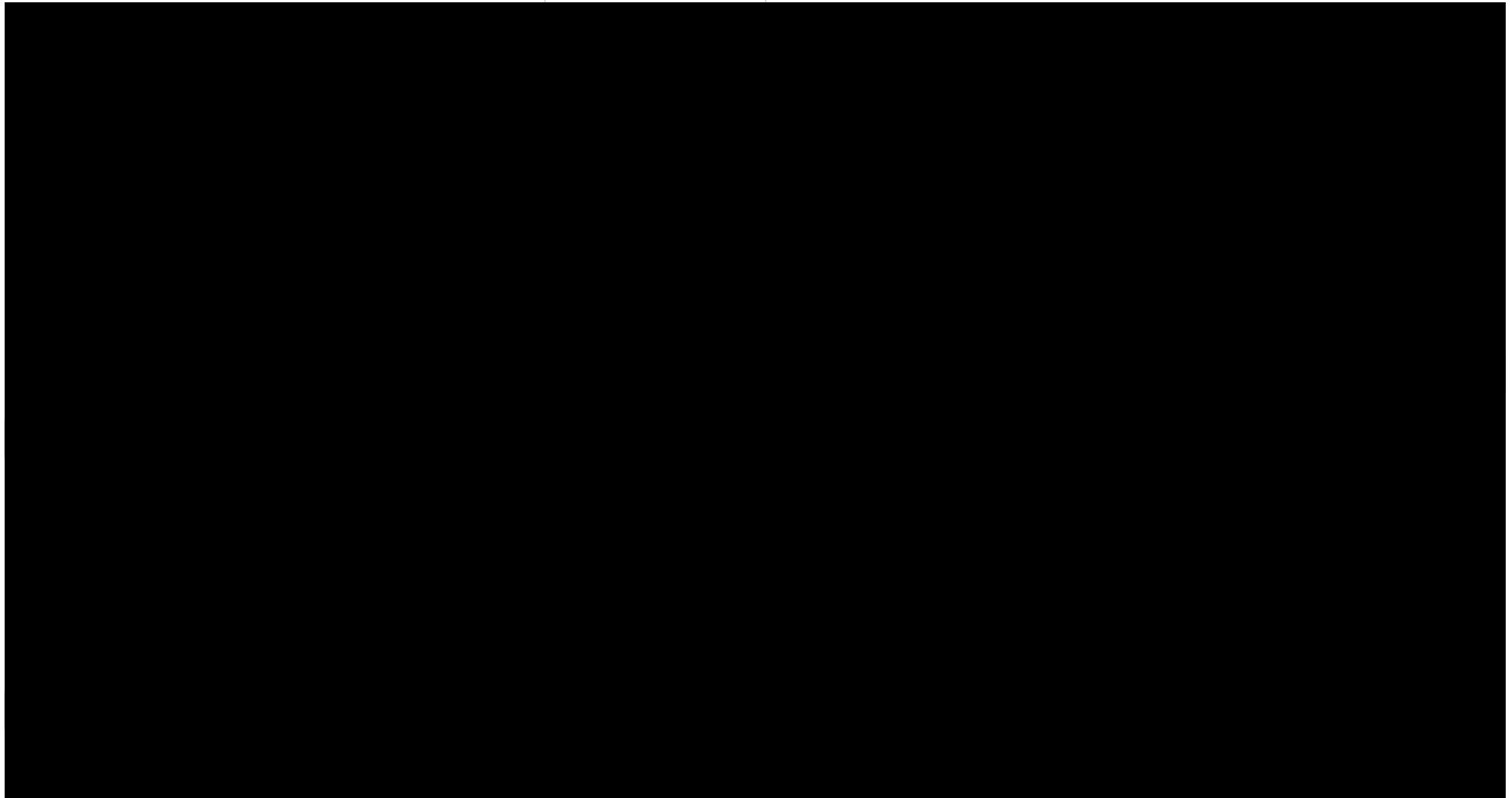
c) Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów; do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

19.4. Analiza dostępności danych dla porównania MTC w zależności od analizowanego punktu końcowego

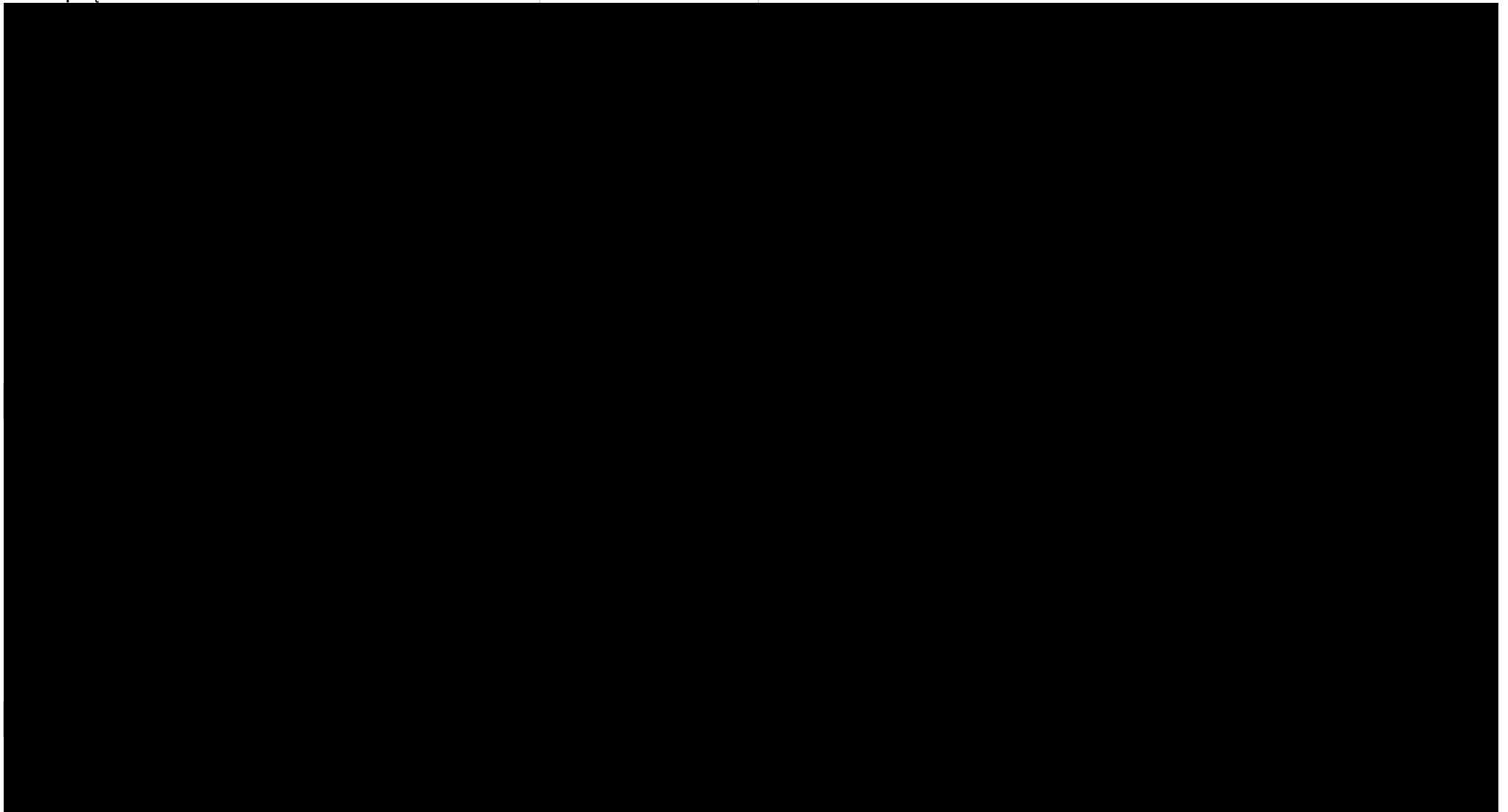
Rysunek 77.
Sieć połączeń dla MTC – PASI50



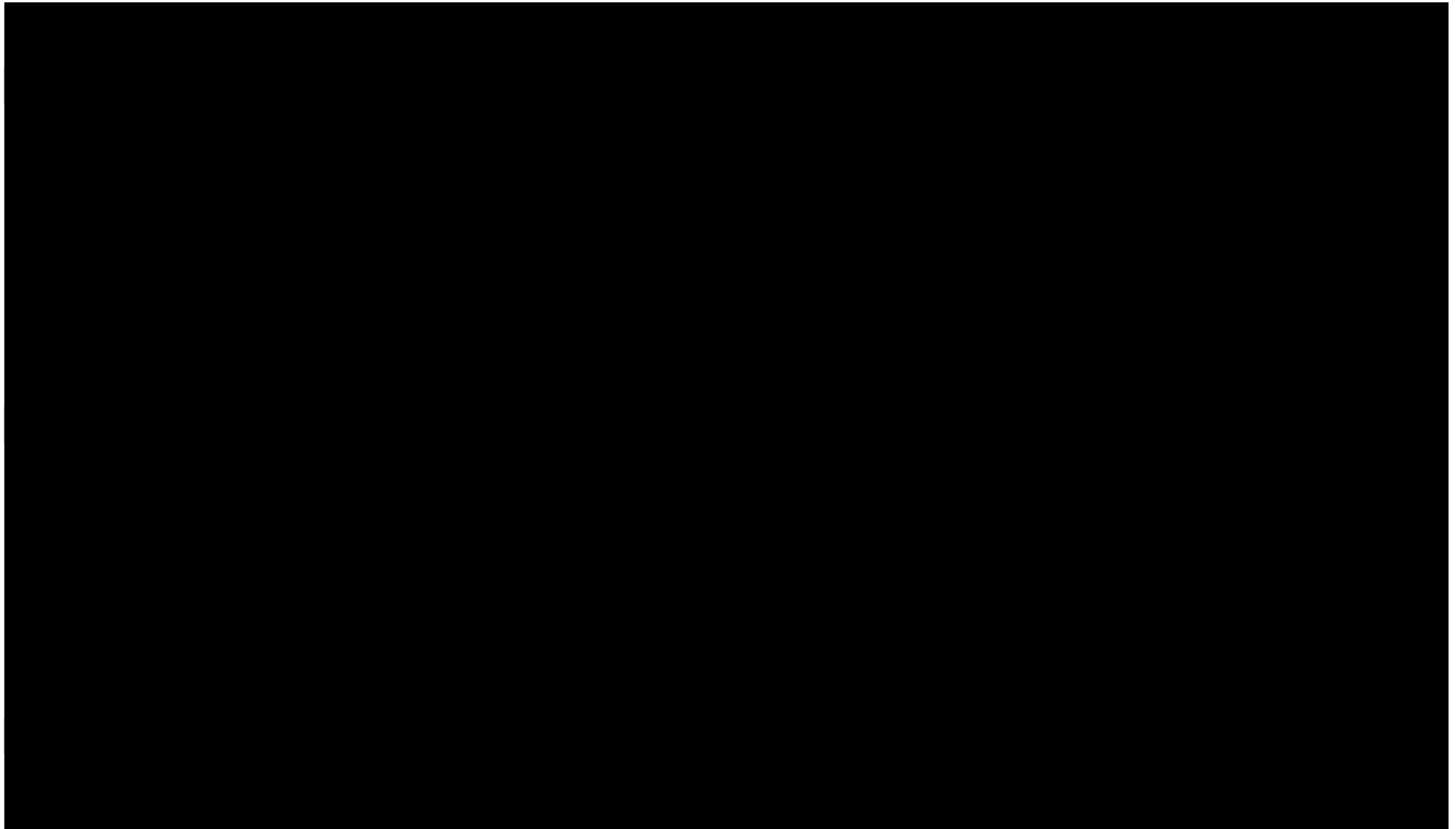
Rysunek 78.
Sieć połączeń dla MTC – PASI75



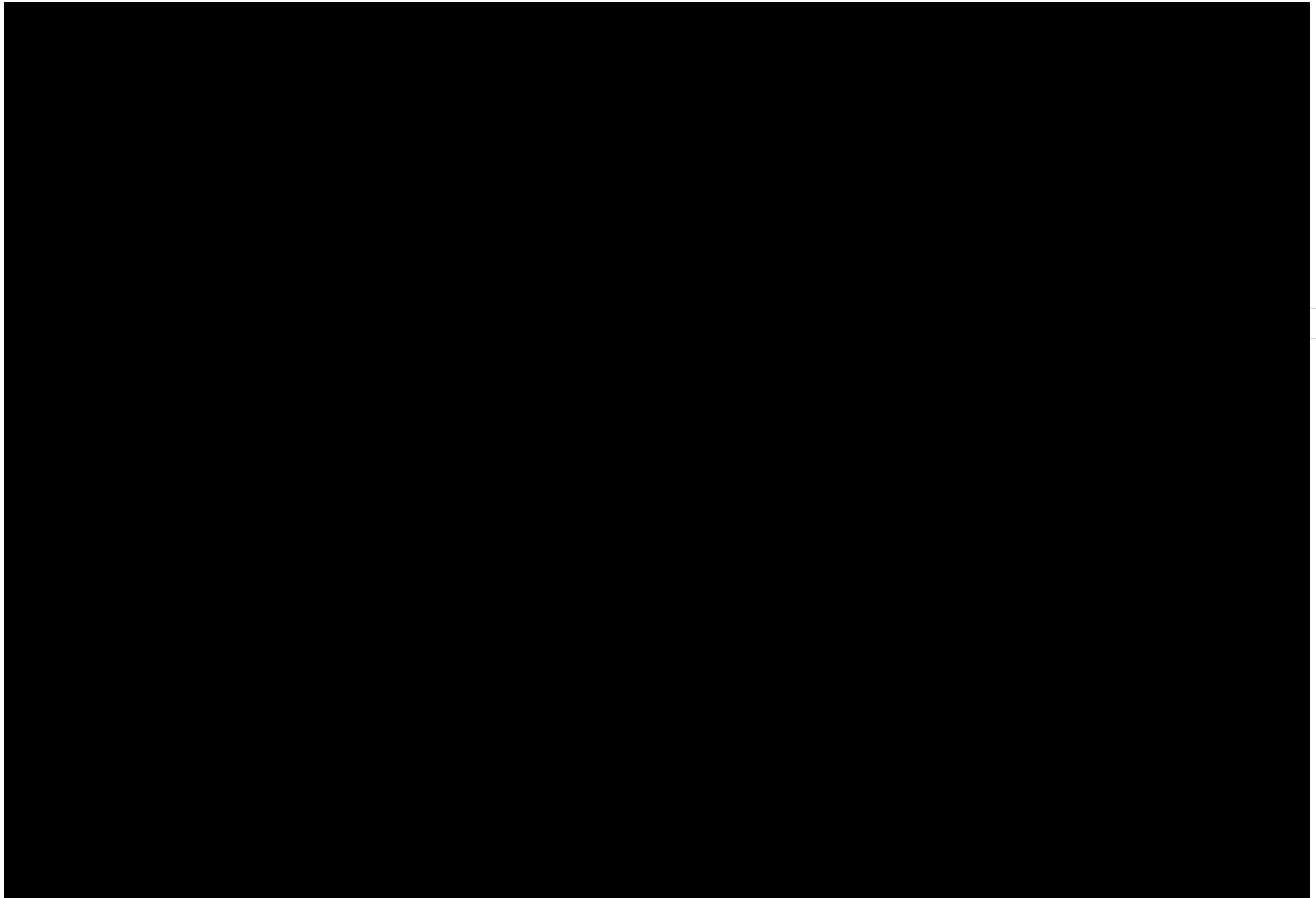
Rysunek 79.
Sieć połączeń dla MTC – PASI90



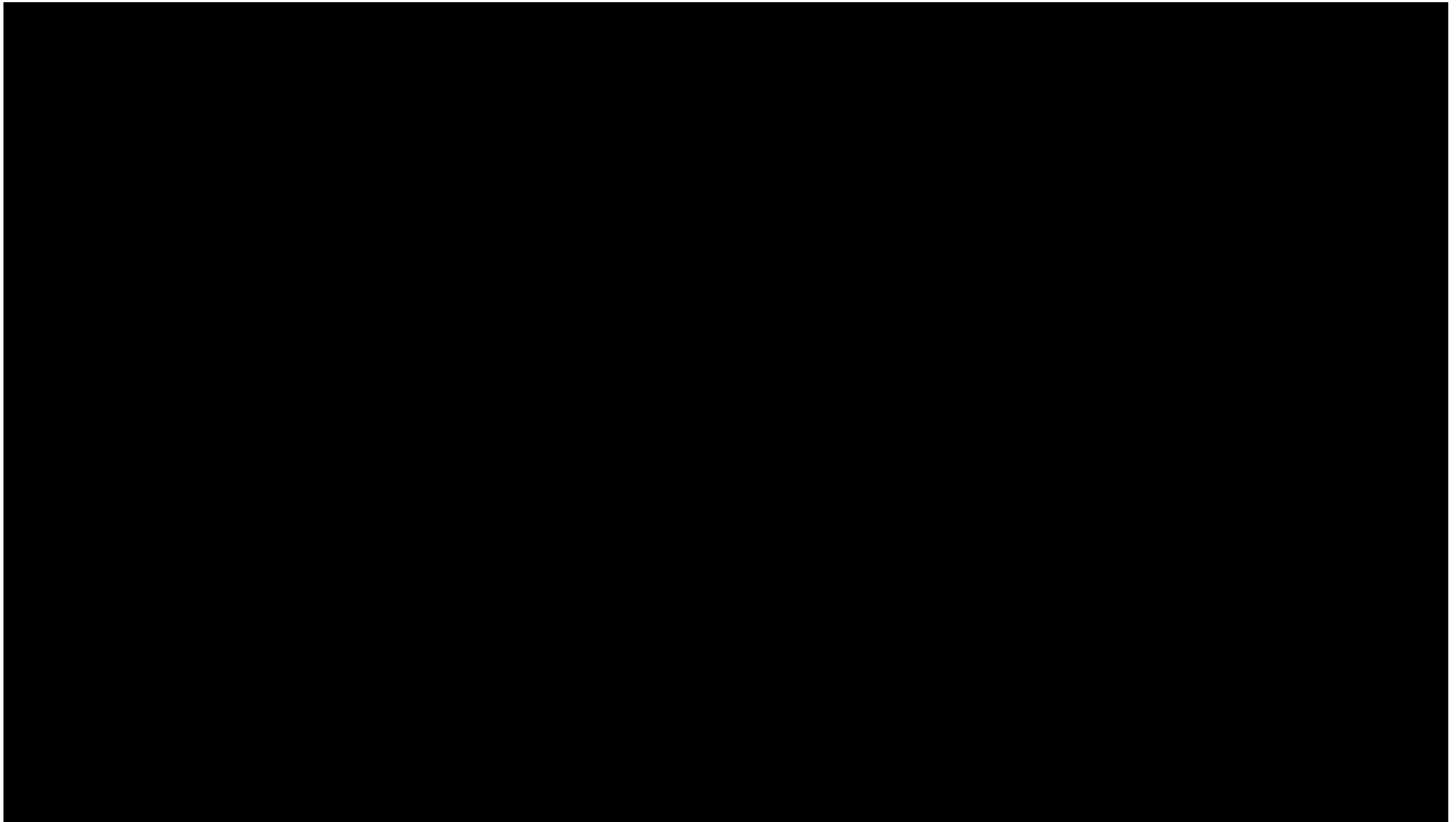
Rysunek 80.
Sieć połączeń dla MTC – AE ogółem



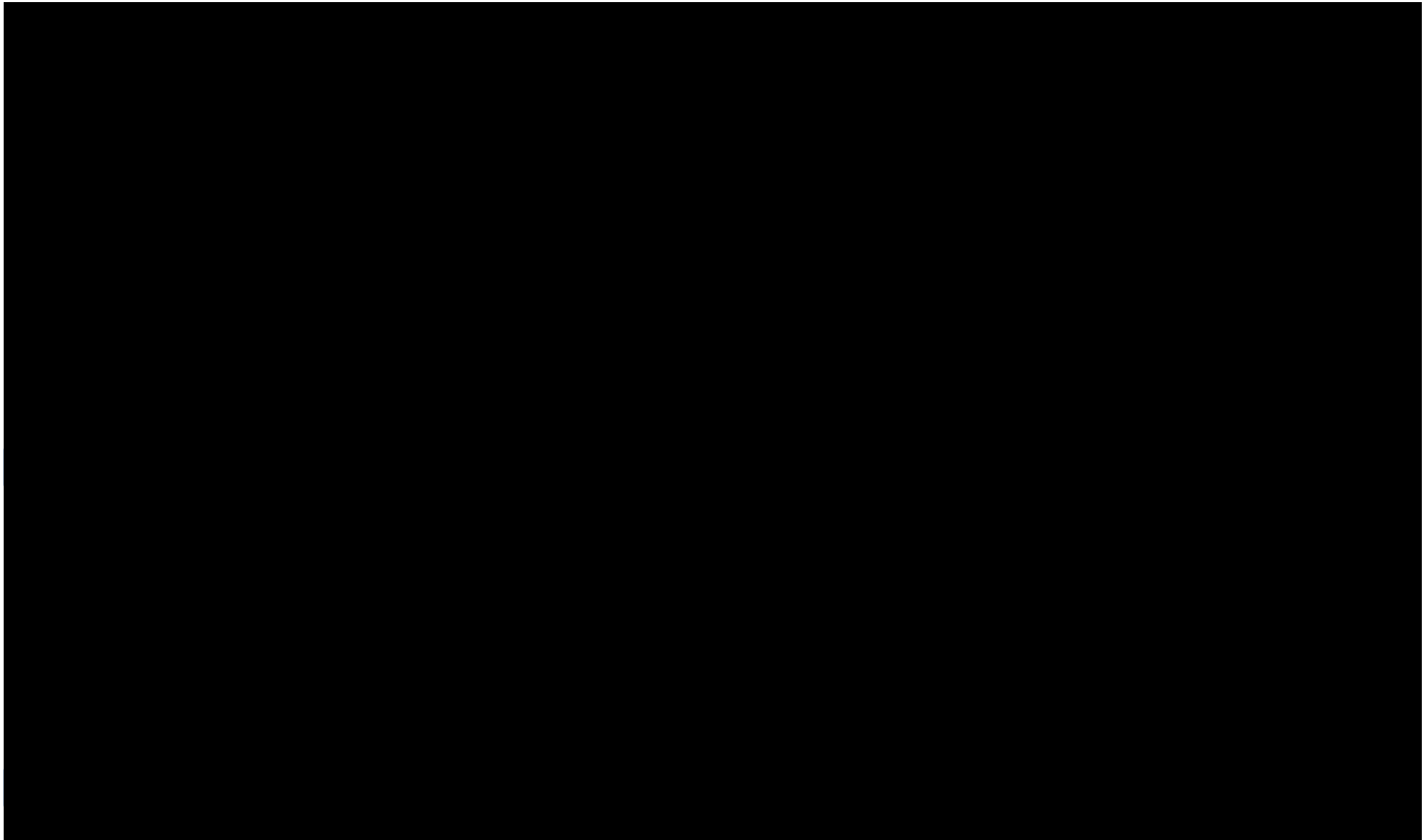
Rysunek 81.
Sieć połączeń dla MTC – AE ogółem



Rysunek 82.
Sieć połączeń dla MTC – wycofanie z badania z powodu AE



Rysunek 83.
Sieć połączeń dla MTC – zmiana w skali DLQI



19.5. Wyniki analiza wrażliwości w ramach porównania MTC

Tabela 203.

Podsumowanie wyników analizy wrażliwości dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami po wykluczeniu badań z wysokim prawdopodobieństwem zdarzenia w grupie kontrolnej

Porównanie	OR [CI95%]		
	PASI75	PASI90	DLQI ^a
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

a) wyniki wyrażone w postaci MD.

Tabela 204.

Podsumowanie wyników analizy wrażliwości dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami po wykluczeniu badań raportujących wyniki jedynie w długim (≥24 tyg.) okresie obserwacji

Porównanie	OR [CI95%]		
	AE ogółem	Wycofanie ogółem	Wycofanie AE
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

19.6. Wyniki badań klinicznych dotyczących porównań pomiędzy komparatorami

19.6.1. Analiza skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności ustekinumabu z etanerceptem po 12 tygodniach leczenia na podstawie wyników jednego badania RCT (Griffiths 2010). Analizę przeprowadzono w podziale ze względu na dawkę ustekinumabu: 45 mg oraz 90 mg.

19.6.1.1. Zgony

W badaniu Griffiths 2010 nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów.

19.6.1.2. Odpowiedź PASI75

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI75, zarówno w dawce 45 mg jaki i 90 mg. (Tabela 205, Tabela 206, Tabela 207).

Tabela 205.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	141/209 (67%)	197/347 (57%)	0,01	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	256/347 (74%)	197/347 (57%)	<0,001	3/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 206.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,19 [1,04; 1,35]	0,11 [0,02; 0,19]	9,35 [5,34; 42,87]
GRADE: wysoki				

Tabela 207.
Uzyskanie PASI75 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,30 [1,16; 1,46]	0,17 [0,10; 0,24]	5,88 [4,19; 10,04]
GRADE: wysoki				

19.6.1.3. Odpowiedź PASI90

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI90. Przewagę UST zaobserwowano zarówno w przypadku dawki 45 mg jak i 90 mg (Tabela 208, Tabela 209, Tabela 210).

Tabela 208.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	76/209 (36%)	80/347 (23%)	<0,001	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	155/347 (45%)	80/347 (23%)	<0,001	3/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 209.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,58 [1,21; 2,05]	0,13 [0,06; 0,21]	7,51 [4,71; 18,14]
GRADE: wysoki				

Tabela 210.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,94 [1,55; 2,43]	0,22 [0,15; 0,28]	4,63 [3,52; 6,82]
GRADE: wysoki				

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

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA, niezależnie od podawanej dawki UST (Tabela 211, Tabela 212,

Tabela 213).

Tabela 211.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	136/209 (65%)	170/347 (49%)	<0,001	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	245/347 (71%)	170/347 (49%)	<0,001	3/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 212.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,33 [1,15; 1,54]	0,16 [0,08; 0,24]	6,22 [4,13; 13,16]
GRADE: wysoki				

Tabela 213.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,44 [1,27; 1,64]	0,22 [0,14; 0,29]	4,63 [3,50; 6,95]
GRADE: wysoki				

19.6.1.5. Uzyskanie oceny PGA: „czysta”

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” w skali PGA, niezależnie od podawanej dawki UST (Tabela 214, Tabela 215,

Tabela 216).

Tabela 214.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	34/209 (16%)	30/347 (9%)	0,006	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	91/347 (26%)	30/347 (9%)	<0,001	3/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 215.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,88 [1,19; 2,97]	0,08 [0,02; 0,14]	13,12 [7,24; 48,12]
GRADE: wysoki				

Tabela 216.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	3,03 [2,08; 4,46]	0,18 [0,12; 0,23]	5,69 [4,32; 8,26]
GRADE: wysoki				

19.6.1.6. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumabu z etanerceptem po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 217, Tabela 218)

Tabela 217.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 45 mg vs placebo

Punkt końcowy	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	1,19 [1,04; 1,35]	9,35 [5,34; 42,87]

PASI90	1,58 [1,21; 2,05]	7,51 [4,71; 18,14]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	1,33 [1,15; 1,54]	6,22 [4,13; 13,16]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	1,88 [1,19; 2,97]	13,12 [7,24; 48,12]

Tabela 218.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo

Punkt końcowy	RB [95%CI]	NNT [95%CI]
Punkty końcowe dychotomiczne		
PASI75	1,30 [1,16; 1,46]	5,88 [4,19; 10,04]
PASI90	1,94 [1,55; 2,43]	4,63 [3,52; 6,82]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	1,44 [1,27; 1,64]	4,63 [3,50; 6,95]
Uzyskanie oceny PGA: „czysta”	3,03 [2,08; 4,46]	5,69 [4,32; 8,26]

19.6.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono wyniki badań oceniających ustekinumab w porównaniu z etanerceptem dla okresu obserwacji 12 tygodni.

19.6.2.1. Działania niepożądane ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem w dawce 45 mg jak i 90 mg a etanerceptem w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych (Tabela 219, Tabela 220, Tabela 221)

Tabela 219.

Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	138/209 (66%)	243/347 (70%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	240/347 (69%)	243/347 (70%)	bd	3/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 220.

Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,94 [0,83; 1,06]	-0,04 [-0,12; 0,04]	NS
GRADE: wysoki				

Tabela 221.

Wystąpienie AE ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,99 [0,89; 1,09]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS
GRADE: wysoki				

19.6.2.2. Poważne działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg a etanerceptem w odniesieniu do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (Tabela 222, Tabela 223, Tabela 224).

Tabela 222.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	4/209 (2%)	4/347 (1%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	4/347 (1%)	4/347 (1%)	bd	3/5

Tabela 223.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,66 [0,46; 5,99]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
GRADE: średni				

Tabela 224.

Wystąpienie poważnych działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa - parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,00 [0,28; 3,62]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
GRADE: średni				

19.6.2.3. Infekcje

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg a etanerceptem w odniesieniu do wystąpienia infekcji (Tabela 225, Tabela 226,

Tabela 227).

Tabela 225.

Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	64/209 (31%)	101/347 (29%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	103/347 (30%)	101/347 (29%)	bd	3/5

Tabela 226.

Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,05 [0,81; 1,36]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS
GRADE: średni				

Tabela 227.

Wystąpienie infekcji dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,02 [0,81; 1,28]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
GRADE: wysoki				

19.6.2.4. Infekcje wymagające leczenia

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, a etanerceptem w odniesieniu do wystąpienia infekcji wymagających leczenia (Tabela 228, Tabela 229, Tabela 230).

Tabela 228.
Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	18/209 (9%)	34/347 (10%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	33/347 (10%)	34/347 (10%)	bd	3/5

Tabela 229.
Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,88 [0,51; 1,50]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS
GRADE: średni				

Tabela 230.
Wystąpienie infekcji wymagających leczenia dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,97 [0,62; 1,52]	-0,00 [-0,05; 0,04]	NS
GRADE: średni				

19.6.2.5. Wycofanie z badania ogółem

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, a etanerceptem w odniesieniu do wycofania z badania bez względu na przyczynę (Tabela 231, Tabela 232,

Tabela 233).

Tabela 231.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	8/209 (4%)	11/347 (3%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	5/347 (1%)	11/347 (3%)	bd	3/5

Tabela 232.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	1,21 [0,51; 2,87]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS
GRADE: średni				

Tabela 233.

Wycofanie z badania ogółem dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,45 [0,17; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS
GRADE: średni				

19.6.2.6. Wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, a etanerceptem w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych ().

Tabela 234.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab vs etanercept (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	UST n/N (%)	ETA n/N (%)	Wartość p*	Jadad
UST 45 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	4/209 (2%)	8/347 (2%)	bd	3/5
UST 90 mg					
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	4/347 (1%)	8/347 (2%)	bd	3/5

Tabela 235.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,83 [0,27; 2,55]	-0,004 [-0,03; 0,03]	NS
GRADE: średni				

Tabela 236.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RR [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Griffiths 2010 (ACCEPT)	12 tygodni	0,50 [0,16; 1,55]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
GRADE: średni				

19.6.2.7. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu z placebo po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 237, Tabela 238)

Tabela 237.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 45 mg vs etanercept 100 mg

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Działania niepożądane ogółem	0,94 [0,83; 1,06]	NS
Poważne działania niepożądane	1,66 [0,46; 5,99]	NS
Infekcje	1,05 [0,81; 1,36]	NS
Infekcje wymagające leczenia	0,88 [0,51; 1,50]	NS

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Wycofanie z badania ogółem	1,21 [0,51; 2,87]	NS
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0,83 [0,27; 2,55]	NS

Tabela 238.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 90 mg

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Działania niepożądane ogółem	0,99 [0,89; 1,09]	NS
Poważne działania niepożądane	1,00 [0,28; 3,62]	NS
Infekcje	1,02 [0,81; 1,28]	NS
Infekcje wymagające leczenia	0,97 [0,62; 1,52]	NS
Wycofanie z badania ogółem	0,45 [0,17; 1,24]	NS
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0,50 [0,16; 1,55]	NS

19.6.3. Analiza skuteczności dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności etanerceptu w dawce 50 mg z etanerceptem w dawce po 12 tygodniach leczenia na podstawie wyników jednego badania RCT (Strohal 2012).

19.6.3.1. Zgony

W badaniu Strohal 2012 nie stwierdzono zgonów w żadnej z grup przyjmujących etanercept (Tabela 239).

Tabela 239.

Wystąpienie zgonu dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50 n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Jadad
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	0/137 (0%)	0/133 (0%)	4/5
GRADE: wysoki				

19.6.3.2. Odpowiedź PASI75

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu w dawce 100 mg w porównaniu do niższej dawki 50 mg w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI75 (Tabela 240, Tabela 241).

Tabela 240.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50 n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	51/137 (37%)	83/133 (62%)	≤0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 241.
Uzyskanie PASI75 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	0,60 [0,46; 0,76]	-0,25 [-0,36; -0,13]	3,97 [2,75; 7,50]
GRADE: wysoki				

19.6.3.3. Odpowiedź PASI50

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu w dawce 100 mg w porównaniu do dawki 50 mg w odniesieniu do uzyskaniu odpowiedzi PASI50 (Tabela 242, Tabela 243).

Tabela 242.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50 n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	93/137 (68%)	117/133 (88%)	≤0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 243.
Uzyskanie PASI50 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	0,77 [0,67; 0,88]	-0,20 [-0,30; -0,10]	4,98 [3,37; 9,62]
GRADE: wysoki				

19.6.3.4. Odpowiedź PASI90

Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść etanerceptu w dawce 100 mg w porównaniu do etanerceptu 50 mg w odniesieniu do odsetka pacjentów którzy uzyskali odpowiedź PASI90 (Tabela 244, Tabela 245).

Tabela 244.
Uzyskanie PASI90 dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50 n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	15/137 (11%)	39/133 (29%)	≤0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 245.
Uzyskanie PASI90 dla porównania ustekinumab 90 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	0,37 [0,22; 0,64]	-0,18 [-0,28; -0,09]	5,44 [3,59; 11,11]
GRADE: wysoki				

19.6.3.5. Zmiana wyniku PASI

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu w wyższej dawce w porównaniu do niższej dawki w odniesieniu do zmiany wyniku PASI (Tabela 246).

Tabela 246.
Zmiana wyniku PASI dla porównania etanerceptu 50 mg i etanerceptu 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50		ETA 100		Wartość p*	MD [95%CI]	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	137	-12,6 (5,85) ^a	133	-16,2 (5,77) ^a	≤0,001	3,6 [2,21; 4,99]	4/5
GRADE: wysoki								

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,
 a) SD obliczone na podstawie SE

19.6.3.6. Zmiana wyniku DLQI

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu w wyższej dawce w porównaniu do niższej dawki w odniesieniu do zmiany jakości życia mierzonej w skali DLQI (Tabela 247).

Tabela 247.

Zmiana wyniku DLQI dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50		ETA 100		Wartość p*	MD [95%CI] ^a	Jadad
		N	M (SD)	N	M (SD)			
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	137	-8,1 (5,85) ^a	133	-10,2 (5,77) ^a	≤0,001	2,1 [0,71; 3,49]	4/5
GRADE: wysoki								

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych,

a) SD obliczone na podstawie SE

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

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu w dawce 100 mg w porównaniu do dawki 50 mg w odniesieniu do uzyskania oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” (Tabela 248, Tabela 249).

Tabela 248.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	ETA 50 n/N (%)	ETA 100 n/N (%)	Wartość p*	Jadad
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	45/137 (33%)	73/133 (55%)	≤0,001	4/5

* - wartość p wyekstrahowana z badań klinicznych

Tabela 249.

Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta” dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg (analiza ilościowa – parametry względne i bezwzględne)

Badanie	Okres obserwacji	RB [CI _{95%}]	RD [CI _{95%}]	NNH [CI _{95%}]
Strohal 2012 (PRISTINE)	12 tygodni	0,60 [0,45; 0,79]	-0,22 [-0,33; -0,10]	4,54 [3,01; 9,76]
GRADE: wysoki				

19.6.3.8. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ustekinumab vs etanercept

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg z etanerceptem w dawce 100 mg po 12 tygodniach obserwacji (Tabela 250).

Tabela 250.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania etanercept 50 mg vs etanercept 100 mg

Punkt końcowy	RB / WMD [95%CI]	NNH [95%CI]
PASI75	RB=0,60 [0,46; 0,76]	3,97 [2,75; 7,50]
PASI50	RB=0,77 [0,67; 0,88]	4,98 [3,37; 9,62]
PASI90	RB=0,37 [0,22; 0,64]	5,44 [3,59; 11,11]
Zmiana wyniku PASI	WMD=3,6 [2,21; 4,99]	x
Zmiana wyniku DLQI	RR=2,1 [0,71; 3,49]	x
Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”	RB=0,60 [0,46; 0,79]	4,54 [3,01; 9,76]

19.7. Opracowania wtórne

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono:

- 28 przeglądów systematycznych,
- 14 dokumentów wytycznych / rekomendacji na temat stosowania leków biologicznych w terapii pacjentów z łuszczycą.

Do analizy nie włączano przeglądów niesystematycznych, analiz kosztów i ekonomicznych, ani analiz wpływu na budżet.

19.7.1. Wytyczne postępowania w leczeniu łuszczycy

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 14 opracowań zawierających wytyczne lub rekomendacje dotyczące zasad leczenia pacjentów z łuszczycą.

Tabela 251.

Wytyczne / rekomendacje dotyczące leczenia łuszczycy

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej 2010 [32]	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne	Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana w umiarkowanej i poważnej łuszczycy kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania co najmniej dwóch różnych klasycznych leków systemowych (metotreksat, cyklosporyna, PUVA, retinoidy) przez odpowiednio długi czas (z reguły 3 miesiące) lub przeciwskazania do stosowania co najmniej dwóch z nich. Etanercept Zalecany w dawce 50mg BIW (tylko przez 3 miesiące) lub 25mg BIW lub 50mg OW. Stosowany w terapii przerywanej (nie dłużej niż 24 tyg.) lub ciągłej. Infliksimab Zalecany w dawce 5mg/kg m.c. w 0. 2. 6. tyg. a następnie co 8 tyg., podawany dożylnie. Adalimumab Dawka początkowa wynosi 80 mg, następnie po tyg. 40mg, i co 2 tyg. 40mg jako dawka podtrzymująca. Ustekinumab Zalecany w dawce 45mg (dla pacjentów <100kg) lub 90mg (dla pacjentów >100kg) w 0. 4. tyg. i co 12 tyg.

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris. 2009 [34]	Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum	<p>Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub stwierdzony jest brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Etanercept Zalecany na początku leczenia (0-12 tyg.) w dawce 25mg BIW lub 50 mg BIW (0-12 tyg.), a następnie 25mg BIW lub 50 mg OW w umiarkowanej oraz poważnej łuszczycy kiedy nieskuteczne lub niewskazane są tradycyjne, systematyczne metody leczenia oraz fototerapia.</p> <p>Adalimumab Leczenie powinno być zapoczątkowane dawką 80 mg podaną podskórnie w pierwszym tygodniu, a następnie dawką 40mg raz w tygodniu.</p> <p>Infliksimab Zalecany na początku leczenia w dawce 5 mg/kg w 0. 2. 6. i 8. tyg. Daje szybkie i znaczące efekty kliniczne</p>
Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris 2012 [38]	The Deutsche Dermatologische The Berufsverband Deutscher Dermatologen	<p>Etanercept, Adalimumab oraz Ustekinumab jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, szczególnie w przypadku, gdy wystąpiło niepowodzenie w leczeniu innymi lekami lub leczenie innymi lekami jest nie tolerowane lub przeciwwskazane.</p> <p>Infliksimab jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, oraz form łuszczycy, której objawy nie mogą być kontrolowane przez inne leki, a także w przypadkach, gdy z powodu ciężkości choroby potrzebna jest szybka poprawa objawów.</p>
Diagnosis and Management of psoriasis and psoriatic arthritis In adults 2010 [39]	Scottish Medicines Consortium	<p>Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub stwierdzony jest brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Adalimumab Wskazany przy leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy w dawce 40mg tygodniowo</p> <p>Etanercept Wskazany przy leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy w dawce 25mg lub 50mg 2 razy BIW.</p> <p>Infliksimab Wskazany przy leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy, szczególnie kiedy ma ona gwałtowny przebieg w dawce 5mg/kg w tygodniu 0. 2. i 6. tyg. co każde 2 miesiące</p> <p>Ustekinumab Wskazany przy leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy podawany w 0. 4. 12. tyg. i co kolejnych 12. tyg. w dawce 45mg dla pacjentów z wagą <100kg i 90mg dla pacjentów z wagą > 100kg.</p>
British Association of Dermatologist guidelines for use of biological interventions in	British Association of Dermatologist (BAD)	<p>Wytyczne sporządzone zostały w oparciu o metodologię rekomendowaną przez BAD i instrumenty AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation).</p> <p>Strategia wyszukiwania obejmowała przeszukanie baz EMBASE oraz Medline (1990-2009) odnośnie badań klinicznych dotyczących etanerceptu, infliksimabu oraz ustekinumabu.</p> <p>Leki biologiczne powinny być stosowane u pacjentów z ciężką łuszczycą (PASI ≥10 i DLQI >10), u których choroba występuje w</p>

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
psoriasis 2009 [40]		<p>stopniu ciężkim przez okres przynajmniej 6 miesięcy i jest oporna na standardowe leczenie, a pacjenci są kandydatami do stosowania terapii ogólnoustrojowej. W wyjątkowych okolicznościach (np. choroby związane z unieruchomieniem kończyn dolnych), u pacjentów z ciężką łuszczycą pomimo nie spełnienia wszystkich kryteriów, może być rozważone zastosowanie leczenia. Ponadto pacjenci muszą spełniać przynajmniej jedno z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższe niż przeciętne ryzyko rozwoju toksyczności związanej ze stosowaniem leku lub występowanie tej toksyczności oraz brak możliwości zdrożenia alternatywnej terapii standardowej (acitretin, cyklosporyna, metotreksat, wąskie pasmo UV, PUVA), • nietolerancja lub brak możliwości przyjmowania standardowej terapii ogólnoustrojowej, • brak odpowiedzi na leczenie standardową terapią, • choroba, która może być leczona tylko przez powtórne leczenie pacjenta w warunkach szpitalnych, • istotna, współistniejąca choroba, która uniemożliwia stosowanie leków ogólnoustrojowych takich jak cyklosporyna i metotreksat, • ciężka, niestabilna, zagrażająca życiu postać łuszczycy (łuszczycy erythrodermiczna lub krostkowa), • łuszczycowe zapalenie stawów spełniające kryteria określone przez British Society for Rheumatology w zakresie terapii antagonistami TNF w związku z chorobami skóry. <p>Etanercept Obecnie dopuszczone jest okresowe stosowanie etanerceptu, nie dłużej niż 24 tygodnie. Leczenie powinno być zapoczątkowane dawką 25 mg podskórnie, dwa razy w tygodniu. Odpowiedź na leczenie jest zależna od dawki i szansa osiągnięcia odpowiedzi jest wyższa w przypadku dawki 50 mg dwa razy tygodniowo. Decyzja o wysokości dawki powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie może być kontynuowane zgodnie z potrzebą, jakkolwiek długookresowa skuteczność dowiedziona jest tylko w przypadku łuszczycy trwającej do 2 lat.</p> <p>Infliximab Terapia infliksimabem może być zapoczątkowana w dawce 5mg/kg mc w tygodniu 0. 2. i 6., a następnie kontynuowanie w dawce 5mg/kg mc w 8-tygodniowych odstępach w zależności od potrzeb klinicznych. U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, regularna utrzymana infuzja może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka utraty skuteczności obserwowanej u niektórych pacjentów stosujących okresową, zależną od potrzeb, powtórna infuzję w przypadku nawrotu choroby. Infliksimab może mieć również duże znaczenie w przypadku opornych lub niestabilnych chorób i w uogólnionej łuszczycy krostkowej. Współistniejące terapie ogólnoustrojowe mogą być wskazane u części pacjentów z bardzo ciężką lub niestabilną łuszczycą, jakkolwiek ich dawki muszą być zminimalizowane.</p> <p>Adalimumab Leczenie powinno być zapoczątkowane dawką 80 mg podaną podskórnie w pierwszym tygodniu, a następnie dawką 40mg raz w tygodniu. Skuteczność terapii powinna oceniana być po 3-4 miesiącach leczenia.</p> <p>Ustekinumab Terapia Ustekinumabem powinna zostać rozpoczęta dawką 45mg lub 90 mg w 0. 4. i 12. tyg. Wielkość dawki zależna jest od wagi pacjenta (90mg dla wagi>100kg).</p> <p>Wybór odpowiedniego leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór spośród dostępnych leków: etanerceptu lub infliksimabu, zależy od klinicznych cech łuszczycy, wcześniejszych

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
		<p>chorób współistniejących, preferencji pacjenta, preferencji przepisywania i udogodnień.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów ze stabilną łuszczycą jako pierwszo liniowe leczenie biologiczne powinno się rozważyć etanercept lub adalimumab ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa i łatwość podania. • Infliksimab oraz adalimumab powinny być lekami biologicznymi pierwszego wyboru w sytuacjach wymagających szybkiej kontroli choroby. • Leczenie biologiczne powinno się rozpoczynać od infliksimabu u pacjentów z niestabilną erythrodermiczną lub krostkową łuszczycą. • Stosowanie ustekinumabu powinno być ograniczone do osób z ciężką postacią łuszczycy, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia TNF lub terapia ta jest przeciwwskazana.
Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis 2008 [41]	NICE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adalimumab jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą, u których rozważana jest terapia antagonistami TNF i gdy spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI ≥ 10 i DLQI > 10); • brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania. 2. Terapia adalimumabem powinna być przerwana w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach. Właściwa odpowiedź na leczenie definiowana jest jako: <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcja wyniku PASI (PASI75), lub • 50% redukcja wyniku PASI (PASI50) i 5-punktowa redukcja DLQI. 3. Przy ocenie jakości życia w skali DLQI należy brać pod uwagę również stopień niepełnosprawności pacjenta (tj. niepełnosprawność fizyczną) oraz problemy lingwistyczne i inne związane z komunikacją z pacjentem. 4. Należy przeprowadzić badania porównujące bezpośrednio leki z grupy antagonistów TNF w terapii pacjentów z łuszczycą.
Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis 2006 [42]	NICE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Etanercept stosowany w dawce nie przekraczającej 25 mg BIW rekomendowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą, jeżeli spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI ≥ 10 i DLQI > 10); • brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania. 2. Terapia etanerceptem powinna być przerwana w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach. Właściwa odpowiedź na leczenie definiowana jest jako: <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcja wyniku PASI (PASI75), lub • 50% redukcja wyniku PASI (PASI50) i 5-punktowa redukcja DLQI. 3. Zalecane jest, aby stosowanie etanerceptu w leczeniu łuszczycy było nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie odnośnie diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej. Jeżeli u pacjenta występuje zarówno łuszczycy jak i łuszczycowe zapalenie stawów, jego leczenie powinno być prowadzone we współpracy reumatologa i dermatologa.
Infliximab for the treatment of adults with psoriasis	NICE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infliksimab rekomendowany jest jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą, jeżeli spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • bardzo ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI wynosi ≥ 20 i DLQI > 18),

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
2008 [43]		<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania. <p>2. Terapia infliksimabem powinna być kontynuowana tylko w przypadku pacjentów, którzy uzyskali właściwą odpowiedź na leczenie po 10 tygodniach. Właściwa odpowiedź definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcja wyniku PASI (PASI75), lub • 50% redukcja wyniku PASI (PASI50) i 5-punktowa redukcja DLQI. <p>3. Przy ocenie jakości życia w skali DLQI należy brać pod uwagę również stopień niepełnosprawności pacjenta (tj. niepełnosprawność fizyczną) oraz problemy lingwistyczne i inne związane z komunikacją z pacjentem.</p>
Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis 2009 [44]	NICE	<p>1. Ustekinumab rekomendowany jest jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą, jeżeli spełnione są następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI wynosi ≥ 10 i DLQI > 10), • brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania. <p>2. Terapia ustekinumabem powinna być kontynuowana tylko w przypadku pacjentów, którzy uzyskali właściwą odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach. Właściwa odpowiedź definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcja wyniku PASI (PASI75), lub • 50% redukcja wyniku PASI (PASI50) i 5-punktowa redukcja DLQI. <p>3. Przy ocenie jakości życia w skali DLQI należy brać pod uwagę również stopień niepełnosprawności pacjenta (tj. niepełnosprawność fizyczną) oraz problemy lingwistyczne i inne związane z komunikacją z pacjentem.</p>
Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis 2009 [45]	American Academy of Dermatology	<p>Antagoniści TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia antagonistami TNF jest przeciwwskazana u pacjentów z aktywną, poważną infekcją. • Badanie w kierunku gruźlicy powinno być przeprowadzone u wszystkich pacjentów, którzy mają przyjmować antagonistę TNF, ponieważ odnotowuje się powtórne aktywowanie gruźlicy u pacjentów leczonych lekami z tej grupy. • Nie należy stosować żywych szczepionek; zastosowanie nieaktywnych biologicznie lub rekombinowanych szczepionek może być rozważane. • Ponieważ istnieje związek między terapią antagonistami TNF i chorobami demielinizacyjnymi, dlatego antagoniści TNF nie powinni być stosowani u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub innymi chorobami demielinizacyjnymi. • Należy bardzo ostrożnie podejmować decyzję o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. • Pacjenci, którym przepisano leczenie powinni być badani w trakcie leczenia w kierunku WZW typu B, ponieważ odnotowano przypadki reaktywacji WZW typu B po leczeniu inhibitorami TNF. <p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: łuszczycy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego; • dawkowanie: 80 mg w 1. tygodniu, 40 mg w 2. tygodniu, następnie 40 mg co 2 tygodnie, podskórnie; • zaobserwowano: umiarkowany ból związany z iniekcją, rzadkie poważne infekcje i nowotwory złośliwe oraz rzadkie odwracalne działania niepożądane w tym tocznię, cytopenię, stwardnienie rozsiane, pogorszenie i nowe przypadki zastoinowej niewydolności serca;

Tytuł	Instytucja zalecająca	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja: ocena liczby krwinek, PPD, próby czynnościowe wątroby, badanie w kierunku zapalenia wątroby oraz badanie przedmiotowe. <p>Etanercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: łuszczycyca w stopniu umiarkowanym do ciężkiego; • dawkowanie: 50 mg dwa razy w tygodniu, podskórnie przez 3 miesiące, a następnie 50 mg raz na tydzień; • zaobserwowano: łagodny świąd związany z iniekcją, rzadkie przypadki poważnych infekcji i nowotworów złośliwych, rzadkie odwracalne działania niepożądane w tym toczność, cytopenię, stwardnienie rozsiane, pogorszenie lub wystąpienie zastoinowej niewydolności serca; • obserwacja: ocena liczby krwinek, PPD, próby czynnościowe wątroby oraz badanie przedmiotowe. • przeciwwskazania: sepsa. <p>Infliksimab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie: łuszczycyca w stopniu ciężkim; • dawkowanie: 5 mg/kg (infuzja) w tygodniu 0. 2. i 6., a następnie co 6-8 tygodni; dawka i odstępy między infuzjami mogą być dostosowywane w zależności od potrzeb; • zaobserwowano: reakcje związane z infuzją (występują częściej u pacjentów, u których powstały przeciwciała na INF, reakcje związane z infuzją mogą być zredukowane poprzez równoczesne podawanie metotreksatu); rzadkie przypadki poważnych infekcji i nowotworów złośliwych, rzadkie odwracalne działania niepożądane w tym toczność, cytopenię, stwardnienie rozsiane, pogorszenie lub wystąpienie zastoinowej niewydolności serca; • obserwacja: ocena liczby krwinek, PPD, próby czynnościowe wątroby, ocena w kierunku występowania zapalenia wątroby oraz badanie przedmiotowe; • przeciwwskazania: Infliksimab w dawce >5 mg/kg nie powinien być stosowany u pacjentów z III lub IV klasą zastoinowej niewydolności serca, zgodnie z definicją New York Heart Association.

19.7.2. Przeglądy Prescrire

Tabela 252.
Przeglądy Prescrire

Tytuł	Metodyka	Wnioski
Infliksimab [121]	Przegląd Prescrire	Infliksimab oceniono jako nic nowego („Nothing New”). INF nie jest skuteczniejszy niż ETA (stosowane w krótkim okresie w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia). U większości pacjentów leczonych INF następuje nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, tak jak w przypadku ETA. Profil bezpieczeństwa INF i ETA jest również podobny. U pacjentów, u których nie ma innych opcji leczenia, ETA jest preferowany, jako wygodniejszy w zastosowaniu (INF podaje się dożylnie).
Ustekinumab [122]	Przegląd Prescrire	Ustekinumab oceniono jako nic nowego („Nothing New”). Na podstawie wyników jednego badania RCT uznano, iż ustekinumab w krótkim okresie czasu jest lekiem skuteczniejszym od etanerceptu w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą. Istnieją dowody naukowe wskazujące na możliwe działanie karcynogenne UST. Dodatkowo stwierdzono, iż istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia infekcji oraz zaburzeń psychicznych podczas leczenia ustekinumabem. U pacjentów, u których pomimo zastosowania różnych opcji terapeutycznych łuszczycy nadal stanowi poważny problem medyczny zaleca się zastosowanie środków z grupy antagonistów TNF α .

19.7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych

Tabela 253.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
ADALIMUMAB									
Bansback 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycza	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	4 bazy w tym M, E, C oraz ISI (do I 2007)	3	1470	PASI75	ADA wydaje się być lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z ETA jednakże gorszym niż INF. Inhibitory TNF są bardziej skuteczne niż inne leki systemowe.
Dharamsi 2009 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycza	ADA 40 mg s.c. EOW przez 24 tyg./ PLC	RCT	-	2 bazy M, E (do IV 2007)	1	1212	PASI75, bezpieczeństwo	ADA istotnie poprawia wynik PASI75 w porównaniu z PLC. Leczenie inhibitorami TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia gruźlicy płuc.
Dommasch 2010 / IA	Łuszczycza	ADA 40 mg s.c. EOW przez 24 tyg./ PLC	RCT (≥3 w skali Jadad), min 12 tyg.	Publikacje w języku angielskim	Baza M, E, C oraz clinical trials (do V 2009)	4	1553	Infekcje, nowotwory	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów po podaniu antagonistów receptora TNFα w porównaniu z PLC. Jednakże ryzyko wystąpienia infekcji jest istotnie statystycznie wyższe u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF w porównaniu z PLC.
Langley 2010 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycza	ADA 40 mg s.c. EOW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	Baza M (do VIII 2008)	1	1371	PASI75, PASI90, PASI100, PGA, bezpieczeństwo	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.
Lucka 2012 / IB	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycza	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim oraz niemieckim	3 bazy M, E, C, (od V 2005 do VI 2011)	1	45	PASI75, DLQI	ADA jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z PLC. ADA wydaje się być lekiem bardziej skutecznym od ETA jednakże mniej skutecznym od INF oraz UST (obie dawki. (ocena do 24 tyg.) Po 24 tyg. obserwuje się spadek skuteczności leczenia ADA.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Leon 2007 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ADA 80 mg w 0 tyg., a następnie 40 mg EOW lub 40 mg OW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	2 bazy w tym M, C (2006)	1	147	PASI75, najczęściej występujące AE.	ADA jest skuteczniejszy od ETA i EFA, natomiast mniej skuteczny niż INF (na podstawie % pacjentów, którzy uzyskali PASI75).
Nelson 2008 / IB	Łuszczycyca	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	1 baza (PubMed) (I 2007)	1	147	PASI75, DLQI	ADA i INF wydają się być terapiami o najlepszym wskaźniku koszt/efekt spośród leków biologicznych.
Poulin 2009 / IA	Łuszczycyca	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC	Przeglądy systematyczne, RCT, monografie leków	RCT,	Baza M (do XII 2008)	3	-	PASI75,	Porównując wartości NNT dla PASI75 ADA wydaje się być lekiem mniej skutecznym od INF oraz UST 90 mg jednakże bardziej skutecznym od PLC UST 45 mg, ETA 100 mg/tyg. .
Reich 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	ADA / PLC	RCT	-	3 bazy w tym M, E, C oraz Centerwatch, rejestry badań w toku, strony towarzystw zajmujących się daną tematyką zdrowotną (od I 1995 do X 2008)	3	1528	PASI50, PASI75, PASI90	ADA jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC oraz ETA lecz mniej skutecznym w porównaniu z INF oraz UST.
Ryan 2011 / IA	Przewlekła, plackowata łuszczycyca	ADA / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	2 bazy w tym M, C oraz rejestry badań w toku (do V 2011)	3	1528	zdarzenia sercowe	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu ADA porównaniu z PLC.
Schmitt 2008 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	ADA 80 mg w 0 tyg., a następnie 40 mg EOW / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	4 bazy w tym M, E, C (XII 2007)	1	1212	PASI75, SF-36, DLQI, bezpieczeństwo.	ADA jest istotnie skuteczniejszy niż inne leki biologiczne i cyklosporyna z wyjątkiem INF.
Schmitt 2009 / IB	Łuszczycyca	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC lub MTX	RCT, nRTC	-	Baza M (do I 2009)	5 RCT (24 inne)	1934	PASI75, bezpieczeństwo, koszty	ADA jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z PLC. Profil bezpieczeństwa tego leku jest akceptowalny. Dodatkowo ADA charakteryzuje się podobnym lub nieco lepszym wskaźnikiem koszt/efekt spośród leków biologicznych.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Szepietowski 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ADA 40 mg s.c. EOW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim	3 bazy w tym M, E, C (do I 2011)	4	1140	PASI75	ADA jest lekiem bardziej skutecznym niż ETA w dawce 50 mg/tydz oraz PLC lecz mniej skutecznym niż INF oraz UST (obie dawki).
Turner 2007 / IB	Przewlekła umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC, leczenie standardowe lub biologiczne	RCT	-	8 baz w tym M, E, C (VIII 2007)	4	1766	PASI75, PASI50, PASI90, PGA ¹ , SF-36, DLQI, EQ-5D, bezpieczeństwo	ADA istotnie poprawia wynik PASI75, PASI50, PASI90, PGA, DLQI, EQ-5D i SF-36 w porównaniu z PLC. Częstość występowania AE, SAE i wycofania z badania z powodu AE była porównywalna w grupach ADA i PLC.
Zhang 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycy	ADA 40 mg s.c. EOW lub OW / PLC	RCT	-	4 bazy w tym M, E, C oraz Scopus (do I 2008)	2	1359	PASI75, DLQI, bezpieczeństwo	ADA jest skuteczniejszy od ETA lecz mniej skuteczny niż INF. ADA istotnie poprawia wynik PASI75, DLQI, w porównaniu z PLC. Częstość występowania wycofania z leczenia z powodu AE w grupie ADA i ETA wynosiła 0.5% i była niższa niż w grupie INF gdzie wynosiła 1,2%.
ETANERCEPT									
Bansback 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	4 bazy w tym M, E, C oraz ISI (do I 2007)	4	1965	PASI75	ETA wydaje się być lekiem mniej skutecznym w porównaniu z ADA oraz INF. Inhibitory TNF są bardziej skuteczne niż inne leki systemowe.
Boudreau 2007 / IB	Ciężka łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	Raporty HTA, PS, meta-analizy, RCT, nRCT	-	5 baz w tym M, E, C (VIII 2007)	1 raport HTA, 1 PS, 3 RCT	3781	PASI75, DLQI, PGA ¹	ETA poprawia wyniki PASI, DLQI i PGA. Stosowanie ciągłej terapii dla podtrzymania odpowiedzi na leczenie jest skuteczniejsze niż stosowanie terapii w razie potrzeby przy zaostrzeniu objawów.
Brimhall 2007 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	4 bazy w tym M, E, C (VI 2005)	4	2017	PASI50, PASI75, PASI90, AE, SAE	INF, ETA i EFA są skuteczniejsze w porównaniu z PLC (ETA jest skuteczniejszy od EFA). Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększoną liczbę przypadków chłoniaków w grupie pacjentów leczonych ETA.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Brown 2009 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA vs PLC ETA vs UST	6 przeglądów systematycznych	-	Annual Evidence Update on Psoriasis from the National Library for Health Skin Disorders Specialist Library (od I 2007 do XII 2008)	5	-	PASI75, DLQI, bezpieczeństwo	ETA (w obu analizowanych dawkach) był lekiem mniej skutecznym od INF. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie działań niepożądanych ogółem.
Dharamsi 2009 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 50 mg BIW przez 12 tyg. później 25 mg BIW przez 12 tyg. / PLC	RCT	-	2 bazy M, E (do IV 2007)	1	611	PASI75, bezpieczeństwo	ETA istotnie poprawia wynik PASI75 w porównaniu z PLC. Leczenie inhibitorami TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia gruźlicy płuc.
Dommasch 2010 / I A	Łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW s.c. / PLC	RCT (≥3 w skali Jadad), min 12 tyg.	Publikacje w języku angielskim	Baza M, E, C oraz clinical trials (do V 2009)	5	1947	Infekcje, nowotwory	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów po podaniu antagonistów receptora TNFα w porównaniu z PLC. Jednakże ryzyko wystąpienia infekcji jest istotnie statystycznie wyższe u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF w porównaniu z PLC.
Katugampola 2007 / IB	Przewlekła łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW s.c. / PLC	RCT	-	8 baz w tym M, E, C (VIII 2006)	4	1965	DLQI, PASI75	Terapia ETA istotnie poprawia DLQI w porównaniu z PLC. ETA jest mniej skuteczny w porównaniu z INF, ale bardziej skuteczny od EFA.
Leon 2007 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	ETA 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	2 bazy w tym M, C (2006)	2 (z tego 1 włączone do analizy)	583 włączonych do analizy	PASI75, najczęściej występujące AE	ETA jest skuteczniejszy od EFA, natomiast mniej skuteczny niż INF i ADA (na podstawie % pacjentów, którzy uzyskali PASI75).

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Langley 2010 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	Baza M (do VIII 2008)	1	1371	PASI75, PASI90, PASI100, PGA, bezpieczeństwo	ETA wydaje się być lekiem mniej skutecznym od ADA oraz INF. Ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych w tym nieczerniakowego raka skóry a także poważnych działań niepożądanych jest niewielkie i przewyższa efekty kliniczne uzyskiwane dzięki leczeniu ETA.
Lucka 2012 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim oraz niemieckim	3 bazy M, E, C, (od V 2005 do VI 2011)	4	854	PASI75, DLQI	ETA w obu dawkach jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC. Skuteczność ETA wydaje się być niższa w porównaniu z ADA, INF oraz UST (obie dawki) (ocena do 24 tyg.) Po 24 tyg. skuteczność ETA maleje.
Nelson 2008 / IB	Łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW s.c. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	1 baza (PubMed) (I 2007)	3	1347	PASI75, DLQI	ADA i INF wydają się być terapiami o najlepszym wskaźniku koszt/efekt spośród leków biologicznych.
Poulin 2009 / IA	Łuszczycyca	ETA 50 mg BIW s.c. / PLC	Przeglądy systematyczne, RCT, monografie leków	RCT,	Baza M (do XII 2008)	3	-	PASI75,	Porównując wartości NNT dla PASI75, ETA wydaje się być lekiem mniej skutecznym od ADA, INF, UST (obie dawki) jednakże bardziej skutecznym od PLC.
Reich 2008 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW s.c. / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	4 bazy w tym M, E, C (XII 2006)	4	1965	PASI50, PASI75, PASI90, DLQI, wycofanie z badania	ETA istotnie łagodzi ciężkość choroby i poprawia jakość życia w porównaniu z PLC (% PASI75 jest niższy w porównaniu z INF. Proporcje pacjentów przerywających terapię były podobne w grupie ETA i grupie PLC.
Reich 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	ETA / PLC	RCT	-	3 bazy w tym M, E, C oraz Centerwatch, rejestry badań w toku i inne (od I 1995 do X 2008)	5	1946	PASI50, PASI75, PASI90	ETA jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC podczas gdy mniej skutecznym w porównaniu z INF, UST, ADA.
Ryan 2011 / IA	Przewlekła, plackowata łuszczycyca	ETA / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych.	2 bazy w tym M, C oraz rejestry badań w toku (do V 2011)	6	2228	zdarzenia sercowe	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu ETA porównaniu z PLC.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Schmitt 2008 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	4 bazy w tym M, E, C (XII 2007)	5	2073	PASI75, SF-36, DLQI, bezpieczeństwo.	Wysoka dawka ETA jest bardziej skuteczna niż niska dawka.
Szepietowski 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC lub UST	RCT	Publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim	3 bazy w tym M, E, C (do I 2011)	5	1687	PASI75	ETA w dawce 50 mg/tydzień jest lekiem mniej skutecznym w porównaniu z innymi lekami biologicznymi rozważanymi w ramach niniejszej analizy. ETA w dawce 100 mg/tydzień jest lekiem mniej skutecznym w porównaniu z i9nfliximabem oraz ustekinumabem
Thomson 2007 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT, nRCT	Publikacje w języku angielskim	9 baz w tym M, E, C (IX 2006)	30 publikacji	bd	PASI75, PASI50, nawrót choroby, DLQI, bezpieczeństwo	ETA jest skuteczny w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy.
Woolacott 2006 / IB	Przewlekła umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW s.c. / PLC	RCT (efektywność), RCT i nRCT (bezpieczeństwo)	Brak restrykcji językowych	11 baz w tym M, E, C (IV 2004)	3 (efektywność)	1347	PASI, PGA ¹ , SAPASI, PDI, TSS, IAGI, DLGI, okres remisji, bezpieczeństwo.	ETA jest skuteczny w leczeniu łuszczycy. Brak badań oceniających długookresową efektywność i bezpieczeństwo leku.
Zhang 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycy	ETA 25 mg OW albo 25 lub 50 mg BIW / PLC	RCT	-	4 bazy w tym M, E, C oraz Scopus(do I 2008)	5	2073	PASI75, DLQI, bezpieczeństwo	ETA jest mniej skuteczny od INF oraz ADA. Odsetek chorych którzy przerwali terapię z powodu AE był najniższy w grupie ETA oraz ADA (0.5%), podczas gdy w grupie INF wynosił 1.2%.
INFLIKSIMAB									
Bansback 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycy	INF 3, 5, 10 mg/kg i.v. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	4 bazy w tym M, E, C oraz ISI (do I 2007)	4	1495	PASI75	INF wydaje się być lekiem najbardziej skutecznym w porównaniu z ADA oraz ETA. Inhibitory TNF są bardziej skuteczne niż inne leki systemowe.
Boudreau 2007 / IB	Ciężka łuszczycy	INF 3 lub 5 mg/kg mc / PLC	Raporty HTA, PS, meta-analizy, RCT, nRCT	-	5 baz w tym M, E, C (VIII 2007)	1 raport HTA, 1 PS, 2 RCT	1084	PASI75, DLQI, PGA ¹	INF poprawia wyniki PASI, DLQI i PGA. Stosowanie ciągłej terapii dla podtrzymania odpowiedzi na leczenie jest skuteczniejsze niż stosowanie terapii w razie potrzeby przy zaostrzeniu objawów.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Brimhall 2007 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF 3 lub 5 lub 10 mg/kg / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	4 bazy w tym M, E, C (VI 2005)	4	1495	PASI50, PASI75, PASI90, AE, SAE	INF, ETA i EFA są skuteczniejsze w porównaniu z PLC (INF jest najskuteczniejszy). Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększoną liczbę przypadków chłoniaków u pacjentów w czasie stosowania kontrolowanej dawki INF i wzrost ryzyka wystąpienia AE.
Brown 2009 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF vs PLC	6 przeglądów systematycznych	-	Annual Evidence Update on Psoriasis from the National Library for Health Skin Disorders Specialist Library (od I 2007 do XII 2008)	4	-	PASI75, DLQI, bezpieczeństwo	INF był lekiem bardziej skutecznym od ETA, niezależnie od analizowanej dawki. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie większa w grupie INF w porównaniu z PLC.
Dharamsi 2009 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF 5mg/kg i.v przez 24 tyg. / PLC	RCT	-	2 bazy M, E (do IV 2007)	1	378	PASI75, bezpieczeństwo	INF istotnie poprawia wynik PASI75 w porównaniu z PLC. Leczenie inhibitorami TNF związane jest z ryzykiem wystąpienia gruźlicy płuc.
Dommasch 2010 / IA	Łuszczycyca	INF 3 lub 5 lub 10 mg/kg / PLC	RCT (≥3 w skali Jadad), min 12 tyg.	Publikacje w języku angielskim	Baza M, E, C oraz clinical trials (do V 2009)	3	1045	Infekcje, nowotwory	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów po podaniu antagonistów receptora TNFα w porównaniu z PLC. Jednakże ryzyko wystąpienia infekcji jest istotnie statystycznie wyższe u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF w porównaniu z PLC.
Katugampola 2007 / IB	Przewlekła łuszczycyca	INF 3 lub 5 mg/kg mc w tyg. 0. 2. i 6., a następnie co 8 tyg. i.v. / PLC	RCT	-	8 baz w tym M, E, C (VIII 2006)	2	627	DLQI, PASI75	Terapia INF istotnie poprawia DLQI w porównaniu z PLC. INF jest skuteczniejszy od ETA i EFA.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Leon 2007 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF 3 lub 5 mg/kg mc w tyg. 0. 2. i 6., a następnie co 8 tyg. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	2 bazy w tym M, C (2006)	2 (z tego 1 włączone do analizy)	627 (z tego 378 włączono do analizy)	PASI75, najczęściej występujące AE	INF jest skuteczniejszy od ADA, ETA i EFA (na podstawie % pacjentów, którzy uzyskali PASI75).
Loveman 2007 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF 5 mg/kg mc w tyg. 0. 2. i 6., a następnie co 8 tyg. / PLC, EFA lub ETA	RCT	-	4 bazy w tym M, E, C (bd)	4	1495	PASI75, PASI50, PASI90, PGA ¹ , SF-36, DLQI, NAPS ² , bezpieczeństwo	INF istotnie poprawia wynik PASI75, PASI50, PASI90, PGA, DLQI i NAPS ¹ w porównaniu z PLC. W grupie INF częściej występują AE w porównaniu z PLC, ale różnica ta jest nie istotna statystycznie.
Langley 2010 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycy	INF 3, 5, 10 mg/kg i.v. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	Baza M (do VIII 2008)	1	1371	PASI75, PASI90, PASI100, PGA, bezpieczeństwo	INF wydaje się być lekiem skuteczniejszym od ADA oraz ETA. Ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych w tym nieczerniakowego raka skóry a także poważnych działań niepożądanych jest niewielkie i przewyższa efekty kliniczne uzyskiwane dzięki leczeniu INF.
Lucka 2012 / IB	Umiarkowana do ciężkiej [plackowata łuszczycy	INF 5 mg/kg i.v. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim oraz niemieckim	3 bazy M, E, C, (od V 2005 do VI 2011)	1	276	PASI75, DLQI	INF jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC. Skuteczność INF wydaje się być większa w porównaniu z ETA, ADA, UST (obie dawki) (ocena do 24 tyg.) Po 24 tyg. leczenia skuteczność INF maleje.
Nelson 2008 / IB	Łuszczycyca	INF 3 lub 5 mg/kg mc i.v. (3 infuzje) / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim	1 baza (PubMed) (I 2007)	3	1462	PASI75, DLQI	ADA i INF wydają się być terapiami o najlepszym wskaźniku koszt/efekt spośród leków biologicznych.
Poulin 2009 / IA	Łuszczycyca	INF 5 mg/kg i.v. / PLC	Przeglądy systematyczne, RCT, monografie leków	RCT,	Baza M (do XII 2008)	4	-	PASI75,	Porównując wartości NNT dla PASI75 INF wydaje się być lekiem najbardziej skutecznym wśród analizowanych opcji.
Reich 2008 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	INF 5 mg/kg mc i.v. / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	4 bazy w tym M, E, C (XII 2006)	4	1495	PASI50, PASI75, PASI90, DLQI, wycofanie z badania	INF istotnie łagodzi ciężkość choroby i poprawia jakość życia w porównaniu z PLC (% PASI75 wyższy w porównaniu z ETA). Proporcje pacjentów przerywających terapię były podobne w grupie INF i grupie PLC.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Reich 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	INF / PLC	RCT	-	3 bazy w tym M, E, C oraz Centerwatch, rejestry badań w toku i inne (od I 1995 do X 2008)	4	1072	PASI50, PASI75, PASI90	INF jest lekiem najbardziej skutecznym w porównaniu z ETA, ADA oraz UST.
Ryan 2011 / IA	Przewlekła, plackowata łuszczycyca	INF / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	2 bazy w tym M, C oraz rejestry badań w toku (do V 2011)	4	1494	zdarzenia sercowe	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu INF porównaniu z PLC.
Schmitt 2008 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	INF 3 lub 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	4 bazy w tym M, E, C (XII 2007)	3	1462	PASI75, SF-36, DLQI, bezpieczeństwo.	INF jest najbardziej skutecznym lekiem i jest istotnie lepszy od innych analizowanych interwencji oraz od PLC.
Szepietowski 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	INF 5mg/kg i.v. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim	3 bazy w tym M, E, C (do I 2011)	5	1183	PASI75	INF jest lekiem najbardziej skutecznym w porównaniu z innymi lekami biologicznymi rozważanymi w ramach niniejszej analizy oraz PLC.
Zhang 2009 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	INF 3 lub 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu / PLC	RCT	-	4 bazy w tym M, E, C oraz Scopus(do I 2008)	4	1494	PASI75, DLQI, bezpieczeństwo	INF jest lekiem najbardziej skutecznym w porównaniu z ADA, ETA. Odsetek chorych przerywających terapię z powodu AE był najwyższy w grupie INF (1.2%) podczas gdy w grupie ADA i ETA wynosił 0.5%.
USTEKINUMAB									
Lucka 2012 / IB	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycyca	UST 45 lub 90 mg w 0 i 4 oraz 16 tyg. / PLC	RCT	Publikacje w języku angielskim oraz niemieckim	3 bazy M, E, C, (od V 2005 do VI 2011)	1	511	PASI75	UST w obu dawkach jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC. Skuteczność UST wydaje się być większa w porównaniu z ETA, ADA lecz mniejsza w porównaniu z INF. (ocena do 24 tyg.)
Poulin 2009 / IA	Łuszczycyca	UST 45 mg lub 90 mg w 0, 4 oraz 16 tyg. / PLC	Przeglądy systematyczne, RCT, monografie leków	RCT,	Baza M (do XII 2008)	2	-	PASI75	Porównując wartości NNT dla PASI75 UST wydaje się być lekiem bardziej skutecznym od ADA oraz ETA jak również PLC jednakże mniej skutecznym od INF.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Reich 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej plackowata łuszczycza	UST 45 mg lub 90 mg w 0, 4 oraz 16 tyg. / PLC UST 45 mg oraz 90 mg w 0, 4 tyg. / ETA 50 mg BIW	RCT	-	3 bazy w tym M, E, C oraz Centerwatch, rejestry badań w toku, strony towarzystw zajmujących się daną tematyką zdrowotną (od I 1995 do X 2008)	3	2899	PASI50, PASI75, PASI90	Obie analizowane dawki UST są skuteczniejsze w porównaniu z PLC. UST w obu analizowanych dawkach jest lekiem bardziej skutecznym od ETA, ADA oraz EFA lecz mniej skutecznym od INF.
Ryan 2011 / IA	Przewlekła, plackowata łuszczycza	UST / PLC	RCT	Brak restrykcji językowych	2 bazy w tym M, C oraz rejestry badań w toku (do V 2011)	5	2591	zdarzenia sercowe	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększania ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu UST porównaniu z PLC.
Schafer 2010 / IB	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycza	UST 45 mg lub 90 mg w 0, 4 oraz 16 tyg. / PLC UST 45 mg oraz 90 mg w 0, 4 tyg. / ETA 50 mg BIW	RCT	Publikacje w języku angielskim. Zastosowano filtry dotyczące metodyki badań (RCT, CT)	Medline oraz strony FDA (do I 2010)	3 (4 publikacje)	2899	PASI75, PGA, HADS, bezpieczeństwo	UST jest lekiem bardziej skutecznym od ETA oraz PLC.
Szepietowski 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycza	UST 45 lub 90 mg w 0 i 4 oraz 16 tyg. / PLC lub ETA	RCT	Publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim	3 bazy w tym M, E, C (do I 2011)	2	1887	PASI75	UST (obie dawki) jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z ADA, ETA (obie dawki) oraz PLC lecz mniej skutecznym niż INF.

Autor / Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data ostatniego przeszukania)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Tan 2011 / IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	UST 45 mg lub 90 mg /PLC	RCT	-	7 baz w tym M, E, C oraz , CNKI, CMB, VIP, Wan Fang Database (do 2009)	3	2316	PASI75, PGA, DLQI, bezpieczeństwo	W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni UST w dawce 90 mg istotnie poprawia wynik PASI75 w porównaniu z dawką UST 45 mg, bez wpływu na poprawę PGA oraz DLQI. UST jest lekiem bardziej skutecznym w leczeniu objawów choroby od PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących częstości występowania wybranych w tym ciężkich działań niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami tj. UST w dawce 45 mg oraz 90 mg a PLC.
Tzellos 2012 / IA	Przewlekła, plackowata łuszczycy	UST / PLC	RCT	-	5 baz w tym M, E, C, CENTRAL, SciVerse Scopus (do XII 2011)	5	2591	zdarzenia sercowe	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych po podaniu UST w porównaniu z PLC.
Wu 2012/ IA	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy	UST 45 mg lub 90 mg w 0, 4 oraz 16 tyg. /PLC	RCT	-	5 baz w tym M, E, C oraz OVID, metaRegister of Controlled Trials (I 2001 do XII 2010)	5	3365	PASI50, PASI90, PASI100, DLQI, PGA, HRQoL	UST jest lekiem bardziej skutecznym w porównaniu z PLC oraz ETA. Wydłużenie punktów czasowych dla zastosowania kolejnej dawki UST nie przynosi dodatkowych korzyści w postaci większej skuteczności. Częstość występowania działań niepożądanych pomiędzy podawanymi dawkami UST oraz grupą PLC jest zbliżona. Większość z obserwowanych działań niepożądanych ma charakter łagodny.

1 - PGA – Physician Global Assessment (ogólna ocena lekarza), 2 – NAPSİ – Nail Psoriasis Severity Index, * - wg klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM, RCT – badanie randomizowane, nRCT – badanie inne niż randomizowane, PS – przegląd systematyczny, M – Medline, E – Embase, C – The Cochrane Library.

19.7.4. Wnioski z opracowań wtórnych

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych, które zostały opisane w rozdziale 0 stwierdza się że:

adalimumab, etanercept, infliksimab oraz ustekinumab w sposób istotny statystycznie zwiększają odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (PASI50, PASI75, PASI90) oraz poprawiają jakość życia mierzoną za pomocą DLQI,

brak jest badań porównujących bezpośrednio adalimumab z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy, w tym z infliksimabem, etanerceptem i ustekinumabem,

na podstawie wyników porównania pośredniego można wnioskować o istnieniu istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi lekami biologicznymi. Autorzy kilku prac wskazują, iż adalimumab wydaje się być mniej skuteczny niż infliksimab oraz ustekinumab, ale skuteczniejszy od etanerceptu.

19.8. Przyczyny wykluczenia badań z analizy klinicznej

Tabela 254.
Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
[brak autora] 2005 [185]	Artykuł redakcyjny	Lisby 2004 [274]	Przegląd niesystematyczny
Alwawi 2008 [186]	Przegląd niesystematyczny	Luger 2009 [275]	Nieadekwatna metodyka badania
Alwawi 2009 [187]	Przegląd niesystematyczny	van Lumig 2012 [276]	Nieadekwatna metodyka badania
Arruda 2004 [188]	Przegląd niesystematyczny	Martinez-Abundis 2007 [277]	Nieadekwatne punkty końcowe
Asahina 2010 [189]	Nieadekwatna populacja	Mease 2000 [278]	Nieadekwatna populacja
Bahner 2009 [190]	Przegląd niesystematyczny	Mease 2006 [279]	Nieadekwatna populacja
Bailey 2012 [191]	Nieadekwatna interwencja	Mease 2009 [280]	Nieadekwatna populacja
Barker 2011 [192]	Nieadekwatna interwencja	Mease 2010 [281]	Nieadekwatna populacja
Bartlett 2008 [193]	Komentarz	Mease 2010 [282]	Nieadekwatna populacja
Białynicki-Birula 2011 [194]	Artykuł poglądowy	Ma 2009 [283]	Nieadekwatna populacja
Bianchi 2006 [195]	Nieadekwatna metodyka badania	Mehta 2008 [284]	Przegląd niesystematyczny
Bissonnette 2008 [196]	Nieadekwatna populacja	Menter 2010 [285]	Nieadekwatne punkty końcowe
Bissonnette 2011 [197]	Nieadekwatna populacja	Menter 2008 [286]	Analiza wtórna z badań i rejestru, INF
Boehncke 2006 [198]	Przegląd niesystematyczny	Migliore 2012 [287]	Nieadekwatna populacja
Bos 2006 [199]	Komentarz	Militello 2006 [288]	Analiza wtórna wyników 2 RCT; ETA.
Brodzky 2008 [200]	List	Moore 2010 [289]	Przegląd niesystematyczny
Cada 2010 [201]	Przegląd niesystematyczny	Mössner 2008 [290]	Przegląd niesystematyczny

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Callen 2007 [202]	Przegląd niesystematyczny	Murff 2006 [291]	Komentarz
Castello-Soccio 2009 [203]	Przegląd niesystematyczny	Nakagawa 2012 [292]	Nieadekwatna populacja
Di Cesare 2009 [204]	Artykuł poglądowy	Nelson 2006 [293]	Przegląd niesystematyczny
Chang 2007 [205]	Przegląd niesystematyczny	Nestorov 2006 [294]	Nieadekwatna metodyka badania
Chen 2006 [206]	Publikacja w języku chińskim	Nijsten 2008 [295]	List
Clark 2008 [207]	Przegląd niesystematyczny	Ormerod 2008 [296]	Artykuł redakcyjny
Clemmensen 2011 [208]	Nieadekwatna metodyka badania	Ortonne 2008 [297]	Nieadekwatne punkty końcowe
Collamer 2008 [209]	Przegląd niesystematyczny	Ortonne 2009 [298]	Nieadekwatna metodyka badania
Costanzo 2005 [210]	List	Ortonne 2011 [299]	Nieadekwatna interwencja
Costanzo 2007 [211]	List	O'Regan 2011 [300]	Nota korygująca do publikacji Migliore 2012
Croom 2009 [212]	Przegląd niesystematyczny	Papp 2006 [301]	Przegląd niesystematyczny
Croxtall 2011 [213]	Przegląd niesystematyczny	Papp 2011 [302]	Analiza wtórna z badań, ADA
Dans 2005 [214]	List	Papp 2011 [303]	Analiza wtórna z badań, ETA
Dauden 2009 [215]	Nieadekwatne punkty końcowe	Papp 2011 [304]	Analiza wtórna z badań, ADA
Desai 2006 [216]	Przegląd niesystematyczny	Papp 2012 [305]	Analiza wtórna z badań, ETA
Dogra 2006 [217]	Przegląd niesystematyczny	Papp 2012 [306]	Analiza wtórna z badań, ADA
Dommasch 2009 [218]	Nieadekwatna interwencja	Pariser 2011 [307]	Analiza wtórna wyników z 7 badań, ETA
Downs 2007 [219]	List	Patel 2004 [308]	Przegląd niesystematyczny
Driessen 2008 [220]	Nieadekwatna metodyka badania	Patel 2009 [309]	Przegląd niesystematyczny
Finlay 2004 [221]	Przegląd niesystematyczny	Pearce 2007 [310]	Przegląd niesystematyczny
Fisher 2005 [222]	Przegląd niesystematyczny	Philipp 2007 [311]	Przegląd niesystematyczny
Furst 2008 [223]	Nieadekwatna populacja	Pitarch 2008 [312]	Nieadekwatna metodyka badania
Garcia-Doval 2012 [224]	Nieadekwatna interwencja	Poulin 2006 [313]	Przegląd niesystematyczny
Gardam 2003 [225]	Przegląd niesystematyczny	Prinz 2011 [314]	Nieadekwatna populacja

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Gelfand 2012 [226]	Nieadekwatna metodyka badania	Ravindran 2008 [315]	Nieadekwatna populacja
Gisoni 2008 [227]	Nieadekwatna interwencja	Revicki 2008 [316]	Analiza wtórna wyników 2 RCT; ADA
Gisoni 2007 [228]	Przegląd niesystematyczny	Reich 2008 [317]	Przegląd niesystematyczny
Gladman 2007 [229]	Nieadekwatna populacja	Reich 2009 [318]	Przegląd niesystematyczny
Gniadecki 2011 [230]	Nieadekwatna populacja	Reich 2011 [319]	Analiza wtórna wyników 4 RCT, UST
Goedkoop 2004 [231]	Nieadekwatne punkty końcowe	Reich 2012 [320]	Analiza wtórna wyników badań, UST
Gordon 2006 [232]	Przegląd niesystematyczny	Rich 2004 [321]	Przegląd niesystematyczny
Gordon 2012 [233]	Analiza wtórna z badań, UST	Roberts 2011 [322]	Protokół do przeglądu systematycznego
Gordon 2012 [234]	Nieadekwatna metodyka badania (faza open)	Rodgers 2011 [323]	Nieadekwatna populacja
Gottlieb 2006 [235]	Przegląd niesystematyczny	Romero-Maté 2007 [324]	Przegląd niesystematyczny
Gottlieb 2003 [236]	Nieadekwatne punkty końcowe	Ryan 2012 [325]	Artykuł redakcyjny
Gottlieb 2004 [237]	Przegląd niesystematyczny	Saini 2005 [326]	Przegląd niesystematyczny
Gottlieb 2009 [238]	Nieadekwatna populacja	Sánchez Carazo 2006 [327]	Przegląd niesystematyczny
Gottlieb 2012 [239]	Nieadekwatna interwencja	Saraceno 2007 [328]	Przegląd niesystematyczny
Graves 2007 [240]	Przegląd niesystematyczny	Sauder 2004 [329]	Przegląd niesystematyczny
Griffiths 2006 [241]	Przegląd niesystematyczny	Savk 2007 [330]	Przegląd niesystematyczny
Griffiths 2010 [242]	Artykuł poglądowy	Scanlon 2009 [331]	Przegląd niesystematyczny
Guenther 2004 [243]	Przegląd niesystematyczny	Scheinfeld 2004 [332]	Przegląd niesystematyczny
Guenther 2011 [244]	Analiza wtórna z badań, UST	Schon 2008 [333]	Nieadekwatna populacja
Heenen 2008 [245]	Przegląd niesystematyczny	Shear 2006 [334]	Przegląd niesystematyczny
Heymann 2005 [246]	Komentarz	Signorovitch 2010 [335]	Przegląd niesystematyczny
Hochberg 2005 [247]	Przegląd niesystematyczny	Smith 2006 [336]	Nieadekwatna metodyka badania
Igarashi 2012 [248]	Nieadekwatna populacja	Smith 2008 [337]	Nieadekwatna metodyka badania
Kemeny 2006 [249]	Publikacja w języku węgierskim	Sterry 2010 [339]	Nieadekwatna populacja

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
Kerbleski 2009 [250]	Artykuł poglądowy	Stevenson 2011 [340]	Artykuł poglądowy
Kimball 2010 [251]	Nieadekwatna metodyka badania	Strand 2012 [338]	Nieadekwatna populacja
Kimball 2010 [252]	Analiza wtórna z badań, ADA	Takahashi 2007 [341]	List
Kimball 2012 [253]	Faza open label badania PHOENIX1	Thaci 2010 [342]	Nieadekwatna interwencja
Kircik 2009 [254]	Przegląd niesystematyczny	Thielen 2005 [343]	Przegląd niesystematyczny
Ko 2009 [255]	Przegląd niesystematyczny	Thomas 2005 [344]	Przegląd niesystematyczny
Koo 2005 [256]	Przegląd niesystematyczny	Torri 2010 [345]	Nieadekwatna populacja
Koutruba 2010 [257]	Przegląd niesystematyczny	Traczewski 2008 [346]	Przegląd niesystematyczny
Krishnan 2007 [258]	List	Tsai 2011 [347]	Nieadekwatna populacja
Krueger 2004 [259]	Przegląd niesystematyczny	Tyring 2011 [348]	Nieadekwatne punkty końcowe
Krueger 2007 [260]	Nieadekwatna interwencja	Tzu 2008 [349]	Przegląd niesystematyczny
Krulig 2010 [261]	Przegląd niesystematyczny	Uslu 2007 [350]	Przegląd niesystematyczny
Kuhn 2010 [262]	Artykuł poglądowy	Van De Kerkhof 2007 [351]	List
Kuijk 2009 [263]	Nieadekwatna populacja	Weber 2009 [352]	Przegląd niesystematyczny
Kurzeja 2011 [264]	Przegląd niesystematyczny	Weinberg 2005 [353]	Przegląd niesystematyczny
Langley 2007 [265]	Przegląd niesystematyczny	Weinberg 2005 [354]	Przegląd niesystematyczny
Langley 2007 [266]	Przegląd niesystematyczny	Weinberg 2003 [355]	Przegląd niesystematyczny
Laws 2011 [267]	Przegląd niesystematyczny	Wick 2005 [356]	Nieadekwatna metodyka badania
Lee 2006 [268]	Przegląd niesystematyczny	Winterfield 2005 [357]	Przegląd niesystematyczny
Lebwohl 2010 [269]	Analiza wtórna z 2 badań, UST	Winterfield 2004 [358]	Przegląd niesystematyczny
Leonardi 2010 [270]	Badanie dotyczące fazy open label RCT dla ETA	Wozel 2007 [359]	Przegląd niesystematyczny
Leonardi 2011 [272]	Analiza wtórna z badań, ADA	Young 2011 [360]	Przegląd niesystematyczny
Leonardi 2011 [271]	Nieadekwatna populacja,	Zaghi 2012 [361]	Przegląd niesystematyczny
Leonardi 2012 [273]	Badanie dotyczące fazy open label RCT dla ADA	Zhou 2010 [362]	Analiza wtórna wyników 2 RCT; UST

Badanie	Przyczyna wykluczenia	Badanie	Przyczyna wykluczenia
		Zhu 2009 [363]	Nieadekwatna metodyka badania

19.9. Badania kliniczne w toku

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 184 doniesień dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu oraz ustekinumabu (stan na dzień 29 maja 2012). Ostatecznie po uwzględnieniu kryterium dotyczącego populacji badanej zidentyfikowano 21 publikacje, których krótka charakterystyka została zaprezentowana w tabeli poniżej. (Tabela 255)

Tabela 255.
Zestawienie toczących się badań klinicznych

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Identyfikator: NCT00508547 Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycyca plackowata.	12 000	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu.	Rozpoczęcie: czerwiec 2007. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: grudzień 2020. Okres obserwacji: 8 lat.
Identyfikator: NCT01077232 Documentation of Humira in Psoriasis Patients in Routine Clinical Practice (LOTOS)	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycyca plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych z brakiem odpowiedzi na leczenie systemowe.	3 000	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa, efektywności i wpływu na produktywność u osób leczonych ADA.	Rozpoczęcie: styczeń 2008. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: listopad 2015. Okres obserwacji: 5 lat.

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Identyfikator: NCT01076192 Study of Adalimumab (HUMIRA) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis in Spain (PROMISE)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych.	547	Ocena efektywności i bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: luty 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: listopad 2015.
Identyfikator: NCT01550744 A Study of Ustekinumab to Evaluate a "Subject-tailored" Maintenance Dosing Approach in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (PSTELLAR)	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy IIIb.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata (min. 6 miesięcy przed badaniem).	500	Ocena efektywności ustekinumabu.	Rozpoczęcie: marzec 2012. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: sierpień 2015.
Identyfikator: NCT01358578 Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis (FIXTURE)	RCT, podwójnie zaślepienie.	Rekrutacja zakończona	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych.	1 264	Ocena efektywności i bezpieczeństwa ustekinumabu w porównaniu do ETA i PLC.	Rozpoczęcie: czerwiec 2011. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: czerwiec 2013.
Identyfikator: NCT01091051 Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis	RCT, podwójnie zaślepienie.	Rekrutacja zakończona	Przewlekła łuszczycza plackowata dłoni i stóp (min. 6 miesięcy przed badaniem).	40	Ocena efektywności i bezpieczeństwa ustekinumabu.	Rozpoczęcie: marzec 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: sierpień 2011.
Identyfikator: NCT00799877 Chronic Plaque Psoriasis (Ps) Registry (ESPRIT)	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata u osób dorosłych.	6 000	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: wrzesień 2008. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: wrzesień 2022. Okres obserwacji: 10 lat.
Identyfikator: NCT00322439 Observational Safety Study of Enbrel for Treatment of Psoriasis	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja zakończona	Łuszczycza plackowata.	2 520	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa ETA.	Rozpoczęcie: maj 2006. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: czerwiec 2013. Okres obserwacji: 5 lat.

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Identyfikator: NCT01511315 Ustekinumab Quality of Life Study	Interwencyjne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata (min. 6 miesięcy przed badaniem).	35	Ocena bezpieczeństwa, efektywności i jakości życia u osób leczonych ustekinumabem.	Rozpoczęcie: luty 2012. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: luty 2013.
Identyfikator: NCT01090063 Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Palmar Plantar Psoriasis (PPP)	Interwencyjne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata dłoni i stóp u osób dorosłych.	20	Ocena bezpieczeństwa i efektywności ustekinumabu.	Rozpoczęcie: luty 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: październik 2011.
Identyfikator: NCT00779675 Assessment of Long-Term Infliximab for Psoriasis (P05319 AM1) (REALITY)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja zakończona	Łuszczycza plackowata.	600	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i efektywności infliksimabu.	Rozpoczęcie: październik 2008. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: wrzesień 2012.
Identyfikator: NCT01241591 A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Efficacy And Safety Comparing CP- 690,550 And Etanercept In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy IIIb.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej.	1 100	Ocena efektywności i bezpieczeństwa CP 690,550 w porównaniu do ETA i PLC.	Rozpoczęcie: listopad 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: styczeń 2013.
Identyfikator: NCT01156532 Clinical Effectiveness and Impact on Health-related Quality of Life in Peruvian Patients With Psoriasis After 16 Weeks of Adalimumab Therapy	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej.	75	Ocena bezpieczeństwa, efektywności i jakości życia u osób leczonych ADA.	Rozpoczęcie: listopad 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: listopad 2013.
Identyfikator: NCT01081730 Ustekinumab Safety and Surveillance Program Using the Ingenix NHI Database	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja zakończona	Łuszczycza (min. 6 miesięcy przed badaniem).	1 000	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu.	Rozpoczęcie: sierpień 2009. Planowana data zakończenia badania: kwiecień 2018. Okres obserwacji: 8 lat.

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Identyfikator: NCT01169987 Evaluation of Humira Retention Rate in Psoriasis Patients in Daily Practice and Assessment of Work Productivity and Quality of Life	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata u osób dorosłych.	200	Długoterminowa ocena efektywności i bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: maj 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: maj 2014. Okres obserwacji: 2 lata.
Identyfikator: NCT00708708 Observational Study Evaluating Etanercept (Enbrel®) In Subjects With Plaque-Type Psoriasis In Usual Care Settings	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych.	800	Długoterminowa ocena efektywności i bezpieczeństwa ETA.	Rozpoczęcie: lipiec 2008. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: grudzień 2014.
Identyfikator: NCT01320293 Cardiovascular Effects in Psoriasis Patients Treated With Adalimumab.	Interwencyjne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata u osób dorosłych (min. 6 miesięcy przed badaniem).	52	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: marzec 2011. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: marzec 2014.
Identyfikator: NCT01553058 Vascular Inflammation in Psoriasis Trial (The VIP Trial)	RCT	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych (min. 6 miesięcy przed badaniem)..	96	Ocena bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: marzec 2012. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: marzec 2017.
Identyfikator: NCT01077128 Greek Study of the Quality of Life in Patients With Psoriasis Treated With Adalimumab (GOAL)	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Rekrutacja zakończona	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych.	500	Ocena bezpieczeństwa, efektywności i jakości życia u osób leczonych ADA.	Rozpoczęcie: wrzesień 2009. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: lipiec 2012. Okres obserwacji: 1 rok.
Identyfikator: NCT01053819 Can We Miss Pigmented Lesions in Psoriasis Patients?	Interwencyjne.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych.	10	Ocena bezpieczeństwa ETA.	Rozpoczęcie: wrzesień 2007. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: grudzień 2011.

ClinicalTrials.gov – Identyfikator / Tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia /zakończenia badania / okres obserwacji
Identyfikator: NCT01483599 A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE)	RCT, podwójnie zaślepienie.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych (min. 6 miesięcy przed badaniem).	280	Ocena efektywności i bezpieczeństwa CNTO 1959 w porównaniu do ADA i PLC.	Rozpoczęcie: październik 2011. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: luty 2014.
Identyfikator: NCT01597245 A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2)	RCT, podwójnie zaślepienie.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Przewlekła łuszczycza plackowata w postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych (min. 6 miesięcy przed badaniem).	1 225	Ocena efektywności i bezpieczeństwa ixekizumabu w porównaniu do ETA i PLC	Rozpoczęcie: maj 2012. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: maj 2014.
Identyfikator: NCT01155570 Special Investigation in Patients With Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis (All Patients Investigation)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Rekrutacja pacjentów do badania.	Łuszczycza zwyczajna lub łuszczycowe zapalenie stawów u osób z niepowodzeniem leczeniem konwencjonalnym.	500	Ocena efektywności i bezpieczeństwa ADA.	Rozpoczęcie: luty 2010. Planowana końcowa data zbierania danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych: kwiecień 2012.

19.10. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 256.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

19.11. Formularze dla ekstrahowanych danych

Tabela 257.

Formularz ekstrakcji kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach randomizowanych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Tabela 258.
Formularz ekstrakcji charakterystyki populacji w badaniach randomizowanych

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	Okres trwania łuszczycy	% BSA zajętej	PASI

Tabela 259.
Formularz ekstrakcji charakterystyki interwencji w badaniach randomizowanych

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi

Tabela 260.
Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych

Badanie	Miejsce badania	Design	Podtyp	Metoda randomizacja	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				

Tabela 261.
Formularz ekstrakcji wyników z badań randomizowanych

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			Długość okresu obserwacji, wartość p oraz pozostałe wyniki
		N	n	%	N	n	%	

19.12. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 262.
Skala Jadad do oceny badań RCT

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

Tabela 263.
Opis skali GRADE

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktacje w przypadku gdy:		Zwiększ punktacje w przypadku gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
Niepewność co do kierunku wyników	Istotna heterogeniczność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1