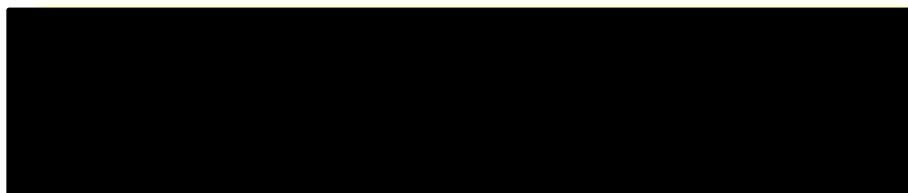


**Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon)  
w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej  
oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy**

**Analiza kliniczna**



Warszawa  
Sierpień 2012



[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

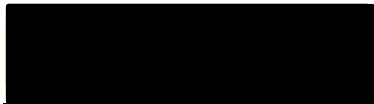
[REDACTED]

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



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>15</b>
2.1 Metody wyszukiwania badań.....	15
2.1.1 Strategia wyszukiwania.....	15
2.1.2 Kryteria włączenia badań.....	16
2.1.3 Kryteria wyłączenia badań.....	17
2.2 Ekstrakcja danych.....	17
2.3 Ocena wiarygodności i użyteczności badań.....	17
2.4 Synteza danych.....	19
<b>3 Wyniki przeglądu badań wtórnych</b> .....	<b>20</b>
3.1 Przeglądy systematyczne.....	20
<b>4 Wyniki przeglądu badań pierwotnych</b> .....	<b>24</b>
4.1 Metodyka badań włączonych.....	25
4.2 Wiarygodność badań włączonych.....	26
4.3 Opis populacji.....	32
4.4 Punkty końcowe.....	38
4.4.1 Skala TSS.....	38
4.4.2 Skala PASI.....	38
4.4.3 Oceny IGA i PGA.....	39
4.4.4 Jakość życia.....	39
4.5 Skuteczność.....	40
4.5.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	40
4.5.1.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 4 tygodniach.....	40
4.5.1.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	40
4.5.1.1.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	40



---

4.5.1.1.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	41
4.5.1.2	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 8 tygodniach .....	43
4.5.1.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	43
4.5.1.2.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon .....	44
4.5.1.2.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	45
4.5.1.3	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 52 tygodniach .....	46
4.5.1.3.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	46
4.5.1.4	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach.....	47
4.5.1.4.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	47
4.5.1.4.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon .....	48
4.5.1.4.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	49
4.5.1.5	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 52 tygodniach.....	51
4.5.1.5.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	51
4.5.1.6	Odpowiedź na leczenie w skali TSS .....	51
4.5.1.6.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	51
4.5.1.6.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon .....	51
4.5.1.6.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	52
4.5.1.7	Jakość życia .....	54
4.5.1.7.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	54
4.5.2	Łuszczyca skóry gładkiej.....	55
4.5.2.1	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza .....	55
4.5.2.1.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	55
4.5.2.1.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon .....	56
4.5.2.1.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	56
4.5.2.2	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta .....	57
4.5.2.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	57
4.5.2.2.2	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	58
4.5.2.3	Odpowiedź na leczenie w skali PASI .....	59
4.5.2.3.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	59
4.5.2.3.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon .....	60
4.5.2.3.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	60

4.6	Bezpieczeństwo .....	63
4.6.1.1	Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	64
4.6.1.2	Łuszczyca skóry gładkiej .....	76
<b>5</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>96</b>
7.1	Łuszczyca owłosionej skóry głowy .....	96
7.1.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	96
7.1.2	Kalcypotriol/betametazon versus betametazon .....	97
7.1.3	Kalcypotriol/betametazon versus placebo.....	97
7.2	Łuszczyca skóry gładkiej.....	100
7.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	100
7.2.2	Kalcypotriol/betametazon versus betametazon .....	100
7.2.3	Kalcypotriol/betametazon versus placebo.....	100
<b>8</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>103</b>
<b>9</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>104</b>
9.1	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE (Ovid), 11.06.2012.....	104
9.2	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie EMBASE (Elsevier), 11.06.2012. ....	106
9.3	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane Library, 11.06.2012.....	108
9.4	Formularz ekstrakcji danych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). ....	110
9.5	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	112
9.6	Zestawienie prowadzonych badań klinicznych w leczeniu łuszczycy zwykłej z zastosowaniem żelu (kalcypotriol/betametazon).....	113
9.7	Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy.....	115
9.8	Lista badań pierwotnych wyłączonych z analizy .....	116
9.9	Zestawienie i krytyczna ocena pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu .....	117
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>125</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>128</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>130</b>





## SKRÓTY I AKRONIMY

bd	brak danych
bid	dwa razy dziennie
BMD	dipropionian betametazonu
BMV	walerianian betametazonu
CAL	kalcipotriol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DN	działania niepożądane
FAS	populacja podlegająca analizie (ang. <i>full analysis set</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
IGA	ocena badacza (ang. <i>investigator's global assessment</i> )
PASI	Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
prn	raz dziennie w razie potrzeby
PUVA	fotokemioterapia: psoralen + UVA
qd	raz dziennie
SW	smoła węglowa
TCL	takalcytol
TSS	całkowita ocena objawów (ang. <i>Total Sign Score</i> )
UV	prominiowanie ultrafioletowe

---

## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Łuszczyca jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą skóry dotykającą 2-4% populacji. W 80% przypadków łuszczyca występuje na owłosionej skórze głowy. Leczenie łuszczycy zwykłej w pierwszym rzucie obejmuje miejscowe kortykosteroidy i analogi witaminy D<sub>3</sub>, które nie mogą być stosowane jednocześnie ze względu na różną stabilność uwarunkowaną pH. Daivobet® żel umożliwia połączenie substancji czynnych z obu tych grup (tj. dipropionianu betametazonu i kalcypotriolu), oferując korzyści płynące z uzupełniających się mechanizmów działania.

### Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

### Wyniki przeglądu badań wtórnych

Zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, 7 wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu łuszczycy oraz 7 rekomendacji agencji HTA.

W przeglądzie systematycznym Bottomley 2011 wykazano wyższą skuteczność żelu kalcypotriol/betametazon, w porównaniu z innymi terapiami miejscowymi w łuszczycy owłosionej skóry głowy, mierzoną w skali IGA oraz TSS. Terapia dwuskładnikowym żelem kalcypotriol/betametazon łączyła się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zaburzeń skóry oraz ryzykiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem i placebo.

Zgodnie z treścią zidentyfikowanych wytycznych postępowania klinicznego, połączenie kalcypotriolu i betametazonu (w postaci maści oraz żelu) jest rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Rekomendacje oparto na dowodach klinicznych wysokiej jakości.

Finansowanie preparatu kalcypotriol/betametazon (w postaci maści oraz żelu) ze środków publicznych jest rekomendowane przez 5 agencji HTA, tj. polską, szkocką, francuską, australijską i nowozelandzką.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 badań spełniających kryteria włączenia, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego

kalcypotriol/betametazon, analogów witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol), miejscowych kortykosteroidów (dipropionian betametazonu) oraz placebo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz łuszczycy skóry gładkiej (2 badania). Okres obserwacji wynosił od 8 do 52 tygodni. Łącznie analizą objęto 5 321 pacjentów.

#### ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż technologie alternatywne w 8-tygodniowym okresie obserwacji:

- placebo: RR<sub>1</sub> = 3,12 [95% CI: 2,28; 4,27] p < 0,00001; RR<sub>2</sub> = 1,78 [95% CI: 1,21; 2,60] p = 0,003 (wyniki oddzielnie dla każdego z badań; ze względu na dużą heterogeniczność nie przeprowadzono metaanalizy),
- betametazon *qd*: RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18] p < 0,0001
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,74 [95% CI: 1,42; 2,13] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid*: RR = 2,18 [95% CI: 1,62; 2,94] p < 0,00001

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- placebo: RR<sub>1</sub> = 3,33 [95% CI: 2,38; 4,66] p < 0,00001; RR<sub>2</sub> = 1,74 [95% CI: 1,14; 2,67] p = 0,01
- betametazon *qd*: RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19] p < 0,0001
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,66 [95% CI: 1,50; 1,85] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid*: RR = 2,40 [95% CI: 1,82; 3,15] p < 0,00001

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

W porównaniu z innymi technologiami Daivobet® okazał się bezpieczniejszy w zakresie wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego:

- kalcypotriol *qd*: RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90] p = 0,002
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78] p = 0,0001

oraz działań niepożądanych w obrębie zmian łuszczykowych:

- placebo: RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63] p = 0,0004
- kalcypotriol *qd*: RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59] p < 0,0001
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40] p < 0,0001.

Pacjenci stosujący Daivobet® rzadziej rezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych niż pacjenci stosujący:

- placebo: RR = 0,29 [95% CI: 0,11; 0,78] p = 0,01
- kalcypotriol *qd*: RR = 0,20 [95% CI: 0,09; 0,45] p < 0,0001
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,11 [95% CI: 0,02; 0,51] p = 0,005

## ŁUSZCZYCA SKÓRY NIEOWŁOSIONEJ

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż:

- placebo: RR = 8,88 [95% CI: 3,81; 20,67]  $p < 0,00001$
- betametazon *qd*: RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18]  $p < 0,0001$
- kalcypotriol *qd*: RR = 2,38 [95% CI: 1,23; 4,63]  $p = 0,01$
- takalcytol *qd*: RR = 2,22 [95% CI: 1,56; 3,18]  $p < 0,0001$

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- placebo: RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19]  $p < 0,0001$
- betametazon *qd*: RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18]  $p < 0,0001$
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,88 [95% CI: 1,33; 2,65]  $p = 0,0003$ .

Prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych w skali PASI jest istotnie wyższe przy zastosowaniu żelu Daivobet® niż:

- kalcypotriolu *qd*: RR = 2,02 [95% CI: 1,20; 3,39]  $p = 0,008$
- placebo: RR = 8,39 [95% CI: 3,56; 19,77]  $p < 0,00001$ .

Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej wykazała istotne obniżenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych przy zastosowaniu żelu Daivobet® względem:

- takalcytolu *qd*: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89]  $p = 0,02$
- placebo: RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,74]  $p = 0,002$ .

Profil bezpieczeństwa preparatu Daivobet®, kalcypotriolu i betametazonu był zbliżony w populacji chorych z łuszczycą skóry nieowłosionej.

### Wnioski

Żel Daivobet® stosowany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy i skóry gładkiej jest skuteczniejszy od technologii alternatywnych w redukcji objawów chorobowych. Wyniki uzyskane na podstawie wysokiej jakości badań klinicznych potwierdzają skuteczność leku zarówno w krótszym, 8- i 4-tygodniowym okresie obserwacji, jak i w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Preparat Daivobet® charakteryzuje się lepszą tolerancją przez pacjentów niż preparaty zawierające analogi wit. D<sub>3</sub>.

**Słowa kluczowe:** łuszczycy, Daivobet®, kalcypotriol, betametazon, przegląd systematyczny, metaanaliza

## 1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Analizę wykonano w ramach problemu decyzyjnego, zdefiniowanego zgodnie ze schematem PICO (P – populacja, I – interwencja, C – komparator, O – wyniki zdrowotne).

Szczegółowy opis poszczególnych elementów PICO zamieszczono w odrębnym dokumencie – „Daivobet® w leczeniu łuszczycy zwykłej. Analiza problemu decyzyjnego.”<sup>1</sup> W dokumencie tym zamieszczono również szczegółowe dane dt. epidemiologii, w tym zapadalności i chorobowości omawianej jednostki chorobowej, a także dane na temat finansowania omawianej interwencji oraz przyjętych komparatorów.

**Tab. 1**  
**Problem decyzyjny wg PICO.**

Element PICO	Definicja
Populacja	<p>dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy</p> <p>oraz</p> <p>dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy</p>
Interwencja	<p>żel Daivobet® zawierający:</p> <p>kalcypotriol (w postaci uwodnionej) + betametazon (w postaci dipropionianu),</p> <p>stosowany raz dziennie</p>
Komparatory	<p>analogi wit. D<sub>3</sub>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kalcypotriol</li> <li>✓ takalcytol</li> </ul> <p>miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu (grupa ATC: D07 AC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ betametazon</li> <li>✓ flutykazon</li> <li>✓ mometazon</li> </ul> <p>stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów</p>
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI 75 oraz TSS</li> <li>✓ odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>✓ jakość życia pacjentów</li> </ul>



---

Element PICO	Definicja
	✓ bezpieczeństwo terapii

## 2 METODYKA

### 2.1 Metody wyszukiwania badań

#### 2.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w leczeniu łuszczycy zwykłej oraz wytycznych praktyki klinicznej.

- MEDLINE (Ovid): 1966 – 11.06.2012,
- EMBASE (Embase.com): 1980 – 11.06.2012,
- Cochrane Library: do 11.06.2012.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych, w tym agencji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*):
  - AOTM (*Agencja Oceny Technologii Medycznych*)
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme*,
  - SMC (*Scottish Medicine Consortium*)
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
  - OSTEBA (*Basque Office for Health Technology Assessment*),
  - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
  - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),

- 
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*)
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), [Current Controlled Trials](#)),
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie: Aneks 9.1, 9.2, 9.3. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 2.1.2 Kryteria włączenia badań

Kwalifikację badań do analizy efektywności klinicznej przeprowadzono wg następujących predefiniowanych kryteriów:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy, dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowioną na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy
<i>Rodzaj interwencji:</i>	kalcypotriol + dipropionian betametazonu w postaci żelu
<i>Porównanie:</i>	kalcypotriol i inne analogi witaminy D <sub>3</sub> oraz betametazon i inne miejscowe silne (grupa ATC: D07 AC) stosowane w monoterapii lub terapii łączonej, placebo
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i fran-



cuskim.

### 2.1.3 Kryteria wyłączenia badań

<i>Metoda badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
<i>Porównanie:</i>	bardzo silne kortykosteroidy miejscowe, kwas salicylowy, ditranol, dziegieć, fototerapia, leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne (m.in. inhibitory TNF-alfa)
<i>Stan publikacji:</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (ze względu na wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, komentarzy lub listów do redakcji

## 2.2 Ekstrakcja danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przez dwóch autorów opracowania [REDAKTOR] przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (Aneks 9.4). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodyka badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## 2.3 Ocena wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Aneks 9.5).<sup>2</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania,

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (porównaj Tab. 2).

Tab. 2

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.<sup>3</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

## 2.4 Synteza danych

Wyniki badań w postaci danych liczbowych prezentowano za włączonymi publikacjami. W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych wyniki oszacowano na podstawie danych wyjściowych (liczby i odsetka pacjentów) i przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT, ang. *number needed to treat*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (WMD, ang. *weighted mean difference*), w przypadku, gdy dane wyjściowe przedstawione były w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). W przeciwnym wypadku przedstawiano średnią różnicę między grupami zgodnie z publikacją.

Dane z co najmniej dwóch badań poddawano metaanalizie. W każdym przypadku metaanalizy domyślnie stosowano model efektów stałych (ang. *fixed effect model*) opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku, gdy wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy charakteryzowały się dużą heterogenicznością statystyczną ( $p < 0,1$ ; statystyka  $I^2 > 50\%$ ) stosowano losowy model danych (ang. *random effect model*) opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku wysokiej heterogeniczności statystycznej ( $p < 0,1$ ; statystyka  $I^2 > 75\%$ ) wyniki przedstawiano osobno.

We wszystkich obliczeniach wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>4</sup>

---

## 3 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 1 przegląd systematyczny, 6 publikacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej oraz 6 rekomendacji agencji HTA. Listę badań wtórnych wyłączonych z przeglądu przedstawiono w Aneksie 9.7

Wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje agencji HTA zostały omówione w odrębnym dokumencie – „Daivobet® w leczeniu łuszczycy zwykłej. Analiza problemu decyzyjnego.”<sup>1</sup>

### 3.1 Przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, Bottomley 2011.<sup>5</sup>

Celem przeglądu była ocena połączenia CAL/BMD w postaci żelu w porównaniu z innymi terapiami miejscowymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wg Bottomley i wsp. przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w następujących bazach danych: MEDLINE, EMBASE, PASCAL, BIOSIS, Derwent Drug File Current Contents Search, SciSearch, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database, Trip database, Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT), National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme, Aggressive Research Intelligence Facility appraisals, NHS National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scottish Medicines Consortium (SMC), Health Economic Evaluations Database (HEED). Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia w czerwcu 2008 roku.

Do przeglądu włączono badania spełniające następujące kryteria:

- randomizowane badania kontrolowane,
- ocena co najmniej dwóch spośród wymienionych interwencji: smoła węglowa, silne kortykosteroidy, analogi witaminy D<sub>3</sub>; w monoterapii lub terapii skojarzonej,
- wskazanie: łuszczyca skóry głowy,
- język publikacji: angielski,
- punkty końcowe: ocena w skali IGA (ocena badacza) i TSS (całościowa ocena objawów klinicznych),
- publikacje o dobrej jakości.

Wyszukiwanie przeprowadzone było przez dwóch analityków.

Ostatecznie do przeglądu włączono 10 badań, z czego 6 dotyczyło bezpośredniego porównania żelu CAL/BMD z kalcypotriolem, dipropionianem betametazonu oraz placebo. Na podstawie wyników pozostałych czterech badań przeprowadzono pośrednie porównanie preparatu CAL/BMD z kalcypotriolem, walerianianem betametazonu oraz smoły węglowej. W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne włączone do przeglądu Bottomley 2011.

**Tab. 3**  
**Lista badań włączonych do przeglądu Bottomley 2011**

<b>Badanie</b>	<b>Interwencja vs komparator</b>	<b>Typ porównania</b>
Buckley 2008 <sup>6</sup>	CAL/BMD żel vs BMD	bezpośrednie
Jemec 2008 <sup>7</sup>	CAL/BMD vs BMD, CAL, PLA	bezpośrednie
van de Kerkhof 2009 <sup>8</sup>	CAL/BMD vs BMD, CAL	bezpośrednie
Tyring 2008 <sup>9</sup>	CAL/BMD vs PLA	bezpośrednie
Kragballe 2009 <sup>10</sup>	CAL/BMD vs CAL	bezpośrednie
Luger 2008 <sup>11</sup>	CAL/BMD vs CAL	bezpośrednie
Klaber 1994 <sup>12</sup>	CAL vs BMV	pośrednie
CSR 2000 <sup>13</sup>	CAL vs CAL, PLA	pośrednie
Barrett 2005 <sup>14</sup>	CAL vs CAL + smoła węglowa	pośrednie
Klaber 2000 <sup>15</sup>	CAL vs smoła węglowa	pośrednie

Wyniki analizy Bottomley 2011 wskazują na wyższą skuteczność leczenia preparatem CAL/BMD mierzoną w skali IGA oraz TSS (Tab. 4).

**Tab. 4**  
**Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeglądu Bottomley 2011.**

CAL/BMD versus	IGA_ analiza bez- pośrednia	IGA_ analiza po- średnia	TSS_ analiza bez- pośrednia	TSS_ analiza po- średnia
	RR (95% CI)			
PLA <i>qd</i>	2,99 (1,25; 7,16)		3,11 (0,84; 11,57)	
PLA <i>bid</i>		5,84 (2,07; 16,51)		13,79 (2,16; 87,85)
CAL <i>qd</i>	2,45 (1,84; 3,27)		2,91 (2,35; 3,59)	
CAL <i>bid</i>	3,04 (1,99; 4,56)		7,48 (2,79; 20,04)	
BMD <i>qd</i>	1,16 (1,06; 1,27)		1,29 (1,14; 1,46)	
CAL + SW		3,19 (1,62; 6,29)		8,27 (2,04; 33,41)
BMV		2,34 (1,34; 4,08)		5,17 (1,44; 18,25)
SW		5,18 (2,27; 11,87)		7,78 (1,72; 35,14)

*qd* – raz dziennie; *bid* – dwa razy dziennie

Wg Bottomley i wsp. połączenie CAL/BMD w postaci żelu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem. W przypadku zaburzeń skóry CAL/BMD istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzenia w porównaniu z kalcypotriolem i placebo. W porównaniu z betametazonem (w postaci dipropionianu i walerianianu) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa (Tab. 5).

Podsumowując, wg Bottomley i wsp. CAL/BMD w postaci żelu wykazuje wyższą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z technologiami powszechnie stosowanymi w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Dzięki korzystnemu bilansowi korzyści i bezpieczeństwa połączenie CAL/BMD stanowi optymalną opcję terapeutyczną w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

**Tab. 5**  
**Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Bottomley 2011.**

CAL/BMD versus	RR (95% CI)					
	DN_ analiza bezpo- średnia	DN_ analiza po- średnia	Skórne DN_ analiza bezpośrednia	Skórne DN_ analiza pośrednia	Rezygnacje_ analiza bezpośrednia	Rezygnacje_ analiza pośrednia
PLA od	0,90 (0,73; 1,11)		0,43 (0,22; 0,84)		0,36 (0,12; 1,03)	
PLA bid		0,71 (0,41; 1,26)		0,24 (0,07; 0,84)		bd
CAL od	0,79 (0,71; 0,90)		0,42 (0,31; 0,59)		0,21 (0,11; 0,42)	
CAL bid	0,61 (0,47; 0,78)		0,18 (0,08; 0,40)		0,11 (0,03; 0,51)	
BMD od	0,97 (0,87; 1,07)		1,00 (0,73; 1,37)		0,89 (0,42; 1,89)	
CAL + SW		0,69 (0,43; 1,09)		0,22 (0,07; 0,67)		0,12 (0,01; 1,03)
BMV		1,66 (0,89; 3,09)		0,69 (0,19; 2,54)		0,61 (0,03; 1,83)
SW		1,01 (0,64; 1,60)		bd		0,23 (0,03; 1,83)

DN – działania niepożądane; *qd* – raz dziennie; *bid* – dwa razy dziennie; bd – brak danych

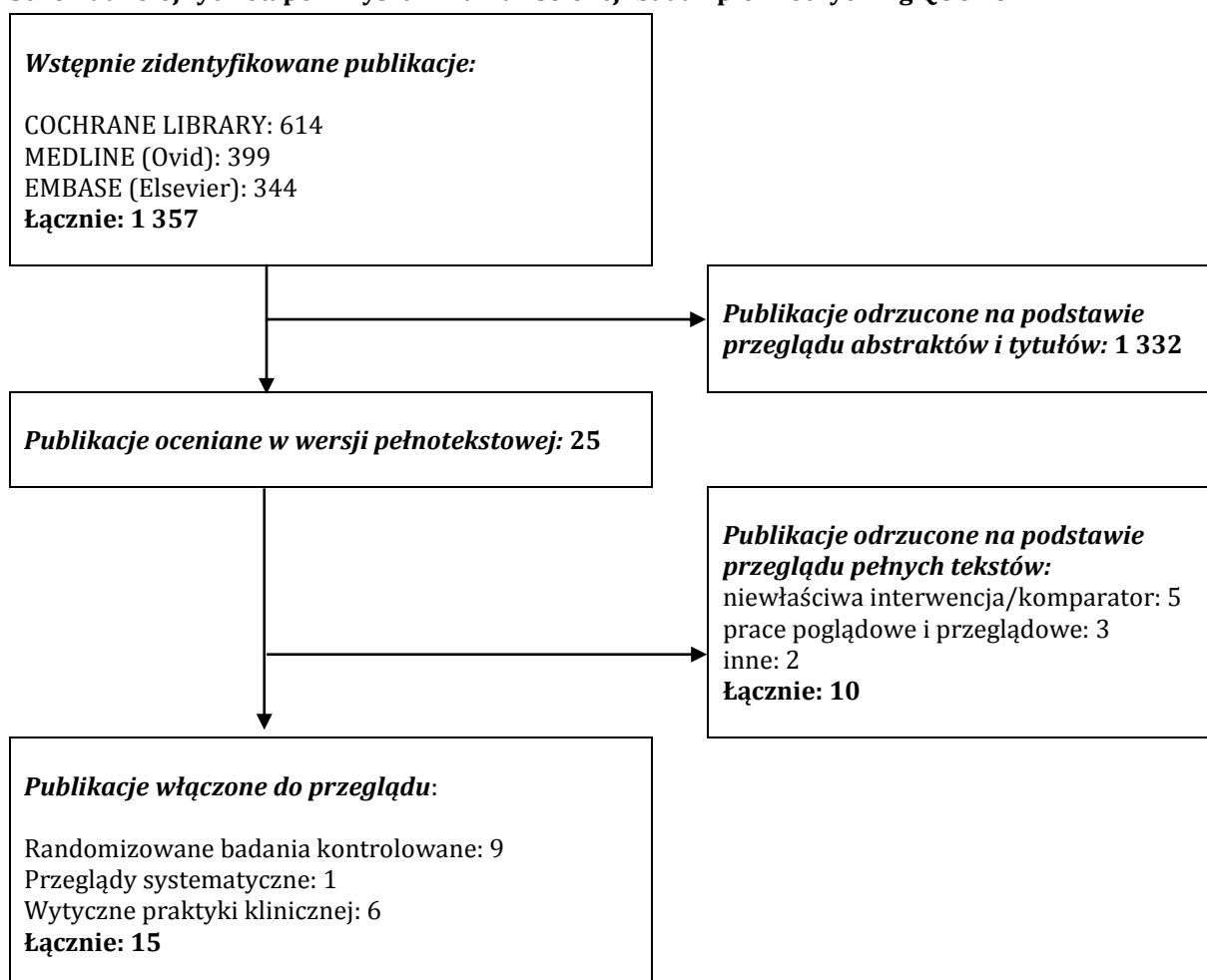
## 4 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ PIERWOTNYCH

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 25 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na poniższym diagramie.

Ryc. 1

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych wg QUOROM<sup>16</sup>.





Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 9 prac publikujących wyniki 8 randomizowanych badań kontrolowanych, bezpośrednio porównujących połączenie kalcypotriolu z betametazonem w żelu z innymi substancjami stosowanymi miejscowo w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i łuszczycy owłosionej skóry głowy (analogami witaminy D<sub>3</sub> i betametazonem) oraz z placebo.

Obaj analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdz. 4.1.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie 9.8

Ponadto w bazach danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com zidentyfikowano 5 badań klinicznych, które nie zostały jeszcze zakończone lub ich wyniki nie zostały opublikowane, dotyczących połączenia kalcypotriolu z betametazonem w żelu w miejscowym leczeniu łuszczycy. Zestawienie ogólnych informacji odnośnie prowadzonych badań przedstawiono w Aneksie 9.6.


#### **4.1 Metodyka badań włączonych**

Wszystkie badania włączone do przeglądu zostały określone jako randomizowane. Spośród 8 badań 6 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach Kragballe 2009 oraz Langley 2011 ze względu na różną postać farmaceutyczną badanych leków nie zastosowano podwójnego zaślepienia. W obu przypadkach tylko lekarz oceniający wyniki terapii nie znał przynależności pacjentów do badanych grup. W celu utrzymania pojedynczego zaślepienia zewnętrzne opakowania oraz ulotki leków były identyczne, leki wydawane były przez osobę niezaangażowaną w ocenę wyników, natomiast pacjenci zostali poinstruowani do niewyjawiania stosowanego leczenia osobom oceniającym.

Wszystkie próby przeprowadzono w ramach wieloośrodkowych, międzynarodowych projektów badawczych (od 8 do 57 ośrodków; Tab. 6). Liczba randomizowanych pacjentów wahała się od 177 do 1 505. W większości publikacji (za wyjątkiem Buckley 2008 i van de Kerkhof 2009) przedstawiono kalkulację liczebności wielkości próby.

Okres obserwacji w większości badań wynosił 8 tygodni. Badanie Luger 2008 przeprowadzono w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup stosujących kalcypotriol/betametazon lub kalcypotriol raz dziennie w razie potrzeby. W pozostałych badaniach pacjenci otrzymywali kalcypotriol/betametazon żel raz dziennie przez 8 tygodni lub: kalcypotriol raz/dwa razy dziennie (w postaci żelu lub roztworu na skórę głowy); betametazon (w postaci żelu), takalcytol (w postaci maści) lub placebo (w postaci żelu) raz dziennie przez 8 tygodni.

Ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji, wyniki badań włączonych do przeglądu przedstawiono osobno dla 8-tygodniowego i 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo w populacji z łuszczycą owłosionej skóry głowy przedstawiono wyni-



---

ki po 4 tygodniach leczenia, jeżeli informacje takie były dostępne w publikacjach. W pozostałych przypadkach nie zidentyfikowano istotnych różnic w metodyce badań włączonych do analizy.

## **4.2 Wiarygodność badań włączonych**

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniano przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. [2] Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Jakość badań włączonych do analizy zdefiniowano jako wysoką (śr. 4,1 pkt. w skali Jadad). Jakość czterech badań oceniono na 5 punktów wg Jadad, dwóch badań – na 4 punkty, Najniżej – na 3 i 2 punkty – oceniono badania, w których nie zastosowano podwójnego zaślepienia z powodu różnej postaci farmaceutycznej interwencji i komparatora. W przypadku tych badań zastosowano pojedyncze zaślepienie - badacza oceniającego punkty końcowe, poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków (Tab. 7).

**Tab. 6**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Buckley 2008 <sup>6</sup>	18 [Kanada, Finlandia, Francja, Irlandia]	218	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Fleming 2010 <sup>17</sup>	19 [Kanada, Niemcy, Irlandia, Szwecja, Wlk. Brytania]	364	8	łuszczycy skóry gładkiej	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Jemec 2008 <sup>7</sup>	8 [Kanada, Dania, Francja, Portugalia, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Wlk. Brytania]	1 505	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Kragballe 2009, <sup>10</sup> Ortonne 2009 <sup>18</sup>	17 [Kanada, Belgia, Dania, Francja, Szwecja]	312	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	CAL roztwór na skórę głowy <i>bid</i>	tak	wiełosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Langley 2011 <sup>19</sup>	18 [Kanada]	458	8	łuszczyca skóry gładkiej	CAL/BMD żel <i>qd</i>	TCL maść <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wiełosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Luger 2008 <sup>11</sup>	57 [Kanada, Niemcy, Dania, Francja, Wlk. Brytania]	869	52	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>prn</i>	CAL żel <i>prn</i>	tak	wiełosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Tyring 2010 <sup>9</sup>	18 [USA]	177	8	łuszczycy skóry nieowłosionej oraz owłosionej skóry głowy, Afroamerykanie i Latynosi	CAL/BMD żel <i>qd</i>	PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
van de Kerkhof 2009 <sup>8</sup>	bd [Kanada, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Wlk. Brytania]	1 418	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Tab. 7

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Buckley 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	1	2	1	4	146 (67)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Fleming 2010	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	328 (90)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Jemec 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	1 310 (87)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Kragballe 2009, Ortonne 2009	wieloośrodkowe, badanie RCT, z pojedynczym zaślepieniem	2	0*	1	3	272 (87)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Langley 2011	wieloośrodkowe, badanie RCT, z pojedynczym zaślepieniem	1	0*	1	2	398 (87)	IIA	<i>superiority</i>	ITT	LEO Pharma A/S
Luger 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	1	2	1	4	602 (70)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Tyning 2010	wieośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	150 (85)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
van de Kerkhof 2009	wieośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	1 263 (89)	IIA	bd	FAS**	LEO Pharma A/S

\* Ze względu na różne dawkowanie i postać farmaceutyczną niemożliwe było podwójne zaślepienie (badacz i pacjent). Zastosowano pojedyncze zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków.

\*\* *Full analysis set*: 1 415 pacjentów spośród 1 417 zrandomizowanych.

### 4.3 Opis populacji

Badania włączone do przeglądu przeprowadzono w dwóch populacjach pacjentów:

- 1) **pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy** (Buckley 2008, Jemec 2008, Kragballe 2009, Luger 2008, Tyring 2010, van de Kerkhof 2009),
- 2) **pacjenci z łuszczycą tułowia i/lub kończyn** (Fleming 2010, Langley 2011; Tab. 8).

Pozostałe kryteria włączenia i wyłączenia do/z poszczególnych badań są zbliżone. We wszystkich przypadkach stosowanie leków przeciwłuszczycowych przed randomizacją było zabronione w ściśle określonym okresie poprzedzającym randomizację:

- leczenie miejscowe (2 tygodnie),
- leczenie systemowe, z wyłączeniem leków biologicznych (4 tygodnie),
- leczenie biologiczne (6 miesięcy),
- UVA, psoralen, promieniowanie Bucky'ego (4 tygodnie),
- UVB (2 tygodnie).

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym oraz klinicznym. Średnia wieku chorych wynosiła 47 lat (Tab. 9). W większości włączano pacjentów rasy białej, za wyjątkiem badania Tyring 2010, które przeprowadzono w populacji Afroamerykanów i Latynosów.

Średnio u 60% pacjentów w każdym badaniu (za wyjątkiem badania Tyring 2010 – 79%) łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej. Średnia liczba punktów w skali TSS,\* oceniającej nasilenie objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy, wynosiła 6,8. Nasilenie objawów łuszczycy skóry gładkiej oceniono na 8,5 pkt. w skali PASI\* (Tab. 9).

**Tab. 8**

**Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.**

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Buckley 2008	wiek: $\geq$ 18 lat łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA)	erythrodermia łuszczycowa lub łuszczyca krostkowa leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją terapia UVB, promieniowanie Bucky'ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją

\* TSS jest skalą 13-stopniową: od 0 – brak objawów do 12 – bardzo ciężkie objawy. Zakres skali PASI waha się od 0 – brak objawów do 72 – bardzo ciężkie objawy.



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Fleming 2010	wiek: $\geq 18$ lat łuszczycy zwykła tułowia i/lub kończyn postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA)	ciężka niewydolność nerek lub wątroby łuszczycy grudkowa, krostkowa, erytrodermia łuszczycowa terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją
Jemec 2008	wiek: powyżej 18 lat łuszczycy owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycy zwykła tułowia i/lub kończyn postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA)	erytrodermia łuszczycowa lub łuszczycy krostkowa wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne zaburzenia homeostazy wapnia ciężka niewydolność wątroby lub nerek leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry bardzo silnymi GKS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy
Kragballe 2009 Ortonne 2009	wiek: $\geq 18$ lat łuszczycy owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycy zwykła tułowia i/lub kończyn postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacz (IGA)	niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych zaburzenia homeostazy wapnia ciężka niewydolność nerek lub wątroby stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy ciąża lub okres laktacji leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją</p> <p>miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry bardzo silnymi GKS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p>
Langley 2011	<p>wiek: powyżej 18 lat</p> <p>łuszczyca zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg)</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją</p> <p>leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>ciąża lub okres laktacji</p>
Luger 2008	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy</p> <p>objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB</p> <p>leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy</p> <p>miejscowe leczenie zmian łuszczykowych</p> <p>zaburzenia homeostazy wapnia</p>
Tyring 2010	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczyca owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p> <p>pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub Latynosi</p>	<p>erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa</p> <p>infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczykowych</p> <p>zaburzenia homeostazy wapnia</p> <p>ciąża lub okres laktacji</p> <p>terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją</p> <p>leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p>
van de Kerkof 2009	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy</p> <p>objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowa-</p>	<p>erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa</p> <p>wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne</p>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>na łuszczycę zwykłą tułowia i/lub kończyn</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>zaburzenia homeostazy wapnia</p> <p>ciężka niewydolność nerek lub wątroby</p> <p>miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry</p> <p>bardzo silnymi GKS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>PUVA lub promieniowanie Bucky’ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją</p>

**Tab. 9**  
**Charakterystyka populacji z badań pierwotnych włączonych do opracowania.**

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)	TSS, średnia ± SD (zakres)	Indeks PASI, średnia ± SD (zakres)	Czas trwania łuszczycy [lata], średnia ± SD (zakres)
Buckley 2008	CAL/BMD <i>qd</i>	108	47 (44)	105 (97)	48,4 ± 16,5	6,8 ± 1,5	nd	16,0 ± 15,5
	BMD <i>qd</i>	110	51 (46)	108 (98)	48,4 ± 14,4	6,8 ± 1,6	nd	13,2 ± 12,0
Fleming 2010	CAL/BMD <i>qd</i>	162	93 (58)	158 (98)	50,1 ± 14,9	nd	7,7 ± 4,6	18,5 ± 13,8
	BMD <i>qd</i>	83	48 (58)	83 (100)	51,4 ± 14,5	nd	7,8 ± 4,4	18,8 ± 14,0
	CAL <i>qd</i>	79	48 (61)	47 (98)	52,6 ± 15,2	nd	7,9 ± 3,9	19,5 ± 14,8
	PLA <i>qd</i>	40	25 (63)	39 (98)	51,4 ± 13,4	nd	7,9 ± 4,7	19,2 ± 11,5
Jemec 2008	CAL/BMD <i>qd</i>	541	259 (48)	518 (98)	47,9 ± 15,4	6,7 ± 1,9	nd	15,4 ± 13,5
	BMD <i>qd</i>	556	233 (42)	538 (97)	49,5 ± 15,9	6,9 ± 1,8	nd	17,4 ± 13,5
	CAL <i>qd</i>	272	121 (44)	265 (97)	50,1 ± 16,6	6,8 ± 1,8	nd	16,7 ± 14,0
	PLA <i>qd</i>	136	61 (45)	129 (95)	49,6 ± 15,8	7,0 ± 1,9	nd	16,3 ± 13,1
Kragballe 2009,	CAL/BMD <i>qd</i>	207	90 (44)	205 (99)	50,8 ± 15,3	7,4 ± 1,7	nd	18,4 ± 13,8
Ortonne 2009	CAL <i>bid</i>	105	44 (42)	104 (99)	51,4 ± 15,6	7,1 ± 1,8	nd	19,3 ± 16,0
Langley 2011	CAL/BMD <i>qd</i>	183	117 (64)	173 (95)	50,9 ± 14,3	nd	8,9 (2,4-36,9)	21,2 ± 13,2

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)	TSS, średnia ± SD (zakres)	Indeks PASI, średnia ± SD (zakres)	Czas trwania łuszczycy [lata], średnia ± SD (zakres)
Luger 2008	TCL <i>qd</i>	184	115 (63)	171 (93)	51,7 ± 13,4	nd	9,9 (2,4-59,4)	19,1 ± 12,9
	PLA <i>qd</i>	91	53 (58)	86 (95)	52,8 ± 14,9	nd	9,4 (4,4-22,6)	18,5 ± 14,3
	CAL/BMD <i>prn</i>	419	185 (44)	404 (96)	48,5 ± 15,3	bd	nd	17,7 ± 13,6
	CAL <i>prn</i>	431	189 (44)	418 (97)	49,0 ± 14,7	bd	nd	17,4 ± 13,6
Tyring 2010	CAL/BMD <i>qd</i>	135	84 (62)	0*	44,4 (18-75)	6,3 (4-11)	nd	10,5 (1-45)
	PLA <i>qd</i>	42	28 (67)	0**	45,8 (22-76)	6,2 (4-11)	nd	11,8 (1-50)
van de Kerkhof 2009	CAL/BMD <i>qd</i>	568	238 (42)	559 (98)	48,5 ± 16,4	6,8 ± 1,9	nd	15,7 ± 13,3
	BMD <i>qd</i>	563	260 (46)	545 (97)	47,9 ± 16,4	6,9 ± 1,8	nd	16,1 ± 13,7
	CAL <i>qd</i>	286	137 (48)	274 (96)	48,7 ± 16,2	6,8 ± 1,8	nd	15,8 ± 12,9

\* Latynosi/Afroamerykanie: 76 (56)/59 (44)

\*\* Latynosi/Afroamerykanie: 24 (57)/18 (43)

## 4.4 Punkty końcowe

W poniższej tabeli zestawiono punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach.

Tab. 10  
Zestawienie punktów końcowych.

Punkt końcowy	TSS	PASI	Ocena IGA/PGA	Jakość życia	Bezpieczeństwo
Buckley 2008	+	-	+/+	-	+
Fleming 2010	-	+	+/-	-	+
Jemec 2008	+	-	+/+	-	+
Kragballe 2009 Ortonne 2009	+	-	+/+	+	+
Langley 2011	-	+	+/+	-	+
Luger 2008	-	-	+/+	-	+
Tyring 2010	+	-	+/+	-	+
van de Kerkhof 2009	+	-	+/+	-	+

### 4.4.1 Skala TSS

Całkowity wynik nasilenia objawów (*Total Sign Score, TSS*) jest sumą osobno ocenianych klinicznych objawów łuszczyca owłosionej skóry głowy tj. rumień, naciek, złuszczenie. Każdy z symptomów oceniany jest w 5-stopniowej skali:

- 0 – brak objawów,
- 1 – łagodne objawy,
- 2 – objawy o umiarkowanym nasileniu,
- 3 – ciężkie objawy,
- 4 – bardzo ciężkie objawy.

### 4.4.2 Skala PASI

Indeks PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)<sup>20</sup> służy do oceny nasilenia zmian w łuszczyca zwyczajnej. Wskaźnik ten obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszcze-

nie, naciek zapalny w skali 5 stopniowej, analogicznie do TSS. Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki odpowiedzi na leczenie, odnoszące się do skali PASI to PASI 50, 75 i 90. Podawane w procentach, oznaczają redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

#### 4.4.3 Oceny IGA i PGA

Objawy choroby poddawane były ocenie badacza (*investigator's global assessment*, IGA) w skali sześciostopniowej: brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie. Kliniczną odpowiedź na leczenie stwierdzano u pacjentów, u których w ocenie badacza objawy były bardzo łagodne lub całkowicie zanikły. Dodatkowo wyniki leczenia były oceniane przez pacjentów (*patient's global assessment*, PGA). Pacjenci dokonywali oceny w skali 7-stopniowej (całkowite wyleczenie, prawie całkowite wyleczenie, istotna poprawa, umiarkowana poprawa, minimalna poprawa, brak zmian stanu chorobowego, pogorszenie) lub w 5-stopniowej (brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie). Odpowiedź na leczenie definiowano jako stan pacjenta opisany jako: całkowite wyleczenie/brak objawów lub prawie całkowite wyleczenie/objawy bardzo łagodne. W badaniu Buckley 2008 kryteria odpowiedzi były szersze niż wyżej opisane i obejmowały: brak objawów, prawie całkowite wygojenie oraz istotną poprawę. W badaniu Luger 2008 odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta definiowano jako satysfakcjonującą bądź niesatysfakcjonującą.

#### 4.4.4 Jakość życia

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano przy pomocy dwóch kwestionariuszy: SF-36 oraz Skindex 16.

Kwestionariusz SF-36 jest generycznym narzędziem służącym do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta. Kwestionariusz składa się z 36 pytań określających 8 domen życia chorego: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, zdrowie psychiczne. Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia.<sup>18,21</sup> Kwestionariusz SF-36 został zwalidowany do stosowania u chorych z łuszczycą.<sup>22,23</sup>

Skindex 16 jest specyficznym narzędziem do oceny jakości życia osób z dermatozami. Zawiera 16 pytań zgrupowanych w 3 domenach dotyczących: emocji, objawów i funkcjonowania psychospołecznego. Wyższy wskaźnik jakości życia wg Skindex 16 oznacza pogorszenie jakości życia. Kwestionariusz został zwalidowany w dużej grupie (> 2200) pacjentów z różnymi schorzeniami dermatologicznymi.<sup>18,24</sup>

## 4.5 Skuteczność

Analizę skuteczności klinicznej preparatu kalcypotriol/dipropionian betametazonu przeprowadzono osobno dla porównania z analogami wit. D<sub>3</sub>, betametazonem oraz placebo w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (badanie Luger 2008). Osobno przedstawiono wyniki dla populacji chorych z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą skóry gładkiej.

### 4.5.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy

#### 4.5.1.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 4 tygodniach

##### 4.5.1.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza średnio 67% pacjentów stosujących Daivobet® uzyskało poprawę po czterech tygodniach leczenia, w porównaniu z 15% pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 11), co wiąże się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem poprawy przy zastosowaniu leczenia aktywnego (Tab. 12).

Tab. 11

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg.	362	541	66,9	20	136	14,7

Tab. 12

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	4,55 (3,02; 6,85) p < 0,00001	0,52 (0,45; 0,59) p < 0,00001	2 (2; 3)

##### 4.5.1.1.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 4 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy lub całkowitego wyleczenia w ocenie lekarza było o 15% wyższe w grupach stosujących preparat złożony (Tab. 13, Ryc. 2).



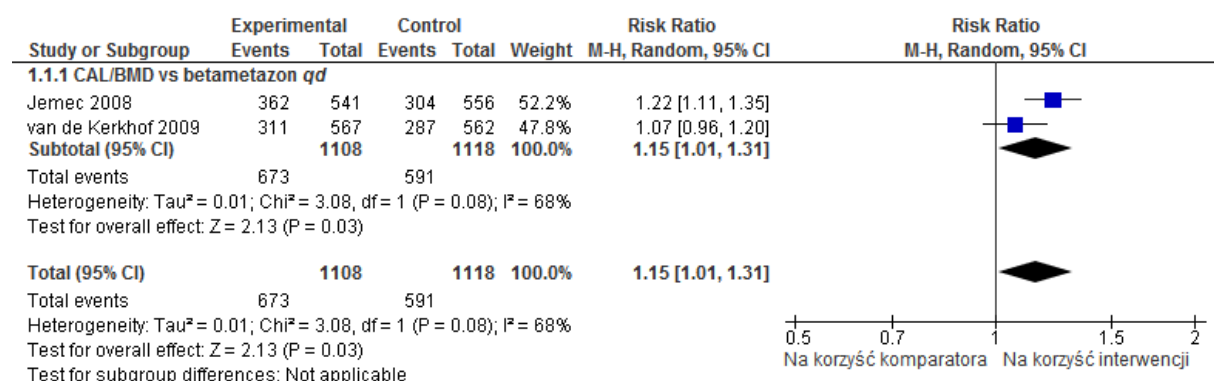
**Tab. 13**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg.	362	541	66,9	304	556	54,7
van de Kerkhof 2009	4 tyg.	311	567	54,9	287	562	51,1

**Tab. 14**  
**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,15 (1,01; 1,31) p = 0,03	0,08 (-0,00; 0,12) p = 0,06	nd

**Ryc. 2**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.**



#### 4.5.1.1.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Leczenie z zastosowaniem preparatu łączącego kalcypotriol i betametazon przez okres 4 tygodni znacząco podwyższa prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza. W porównaniu z kalcypotriolem stosowanym raz dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jest wyższe o odpowiednio 74% (p < 0,00001) i 118% (p < 0,00001); por. Ryc. 3, Tab. 16.

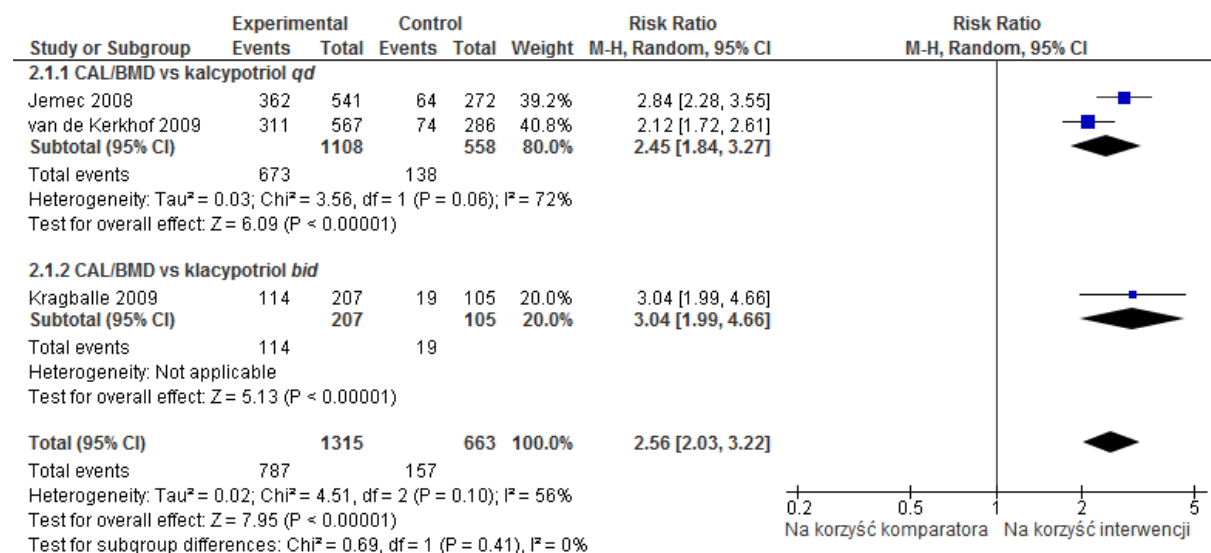
**Tab. 15**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg	362	541	66,9	64	272	23,5	-	-	-
Kragballe 2009	4 tyg	114	207	55,1	-	-	-	19	105	18,1
van de Kerkhof 2009	4 tyg	311	567	55	74	286	25,9	-	-	-

**Tab. 16**  
**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	2,45 (1,84; 3,27) p < 0,00001	0,36 (0,22; 0,50) p < 0,00001	3 (2; 5)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	3,04 (1,99; 4,66) p < 0,00001	0,37 (0,27; 0,47) p < 0,00001	3 (3; 4)

**Ryc. 3**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



#### 4.5.1.2 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 8 tygodniach

##### 4.5.1.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza średnio 72% pacjentów stosujących Daivobet® uzyskało poprawę po ośmiu tygodniach leczenia, w porównaniu z 32% (od 23% do 41%) pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 17). Ze względu na dużą heterogeniczność wyników ( $I^2 = 81\%$ ; Ryc. 4), prawdopodobieństwo pozytywnej oceny leczenia oceniano osobno dla poszczególnych badań (Tab. 18).

Tab. 17

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	31	136	22,8
Tyring 2010	8 tyg.	97	135	71,9	17	42	40,5

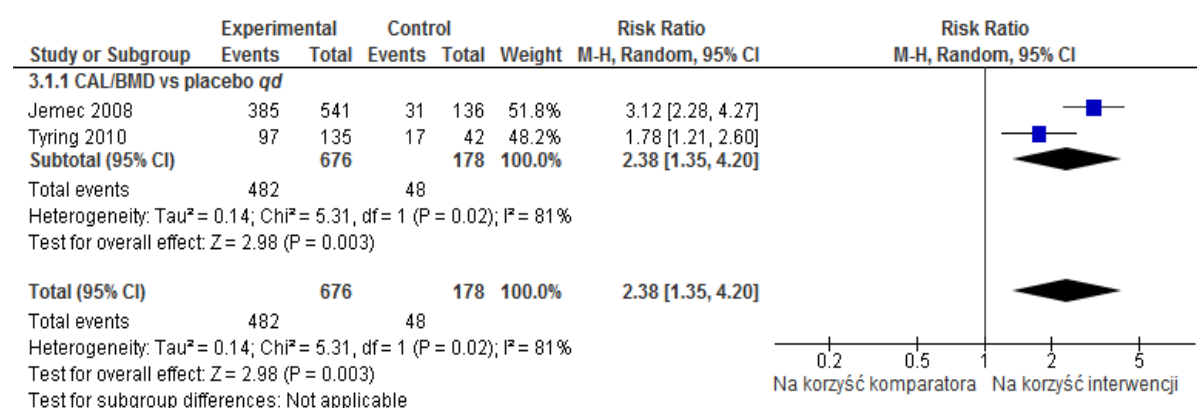
Tab. 18

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo (ze względu na dużą heterogeniczność wyników, nie przeprowadzono meta analizy; wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego z dwóch badań).

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	3,12 (2,28; 4,27) p < 0,00001	0,48 (0,40; 0,56) p < 0,00001	3 (2; 3)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,78 (1,21; 2,60) p = 0,003	0,31 (0,15; 0,48) p = 0,0002	4 (3; 7)

Ryc. 4

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



#### 4.5.1.2.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 8 tygodniach leczenia preparatem złożonym średnio u 75% pacjentów w ocenie lekarza wystąpiła wyraźna poprawa/całkowita redukcja zmian łuszczycowych, w porównaniu z 66% pacjentów stosujących dipropionian betametazonu (Tab. 19).

Satysfakcjonujące efekty leczenia z prawdopodobieństwem wyższym o 12% ( $p < 0,0001$ ) występują podczas terapii preparatem zawierającym kalcypotriol i betametazon, niż w trakcie stosowania samego betametazonu; Tab. 20, Ryc. 5.

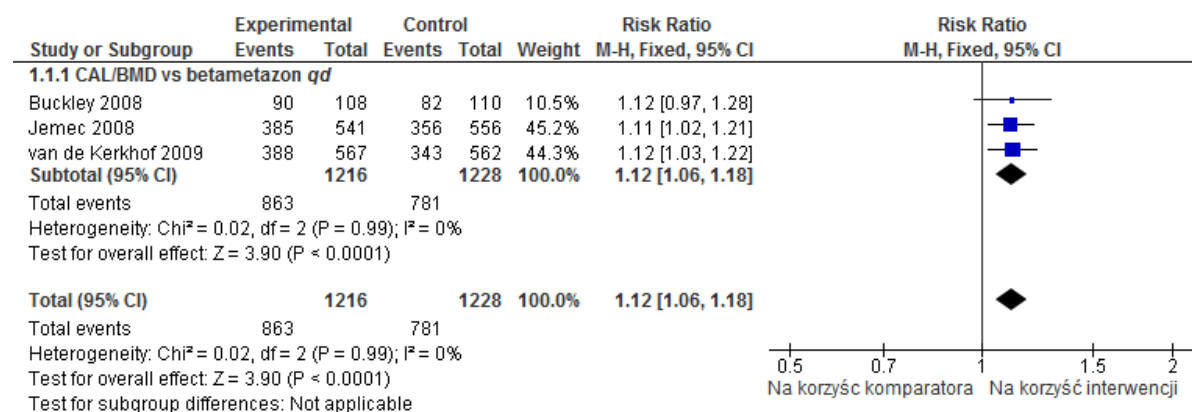
**Tab. 19**  
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	356	556	64,0
Buckley 2008	8 tyg.	91	108	83,3	80	110	74,6
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	388	567	68,4	343	562	61,0

**Tab. 20**  
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	1,12 (1,06; 1,18) $p < 0,0001$	0,07 (0,04; 0,11) $p < 0,0002$	15 (10; 25)

**Ryc. 5**  
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



#### 4.5.1.2.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

W ocenie lekarzy u ok. 70% pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy przez 8 tygodni wystąpiła wyraźna poprawa zmian łuszczycowych lub całkowite ich wygojenie. Analogiczną odpowiedź na leczenie uzyskało 37%-43% pacjentów w grupie kalcypotriolu *qd* oraz 31% - w grupie kalcypotriolu *bid* (Ryc. 6; Tab. 21).

Leczenie z zastosowaniem preparatu łączącego kalcypotriol i betametazon znamienne podwyższa prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza. W porównaniu z kalcypotriolem stosowanym raz dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jest wyższe o odpowiednio 74% ( $p < 0,00001$ ) i 118% ( $p < 0,00001$ ); por. Tab. 22, Ryc. 6.

**Tab. 21**

**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

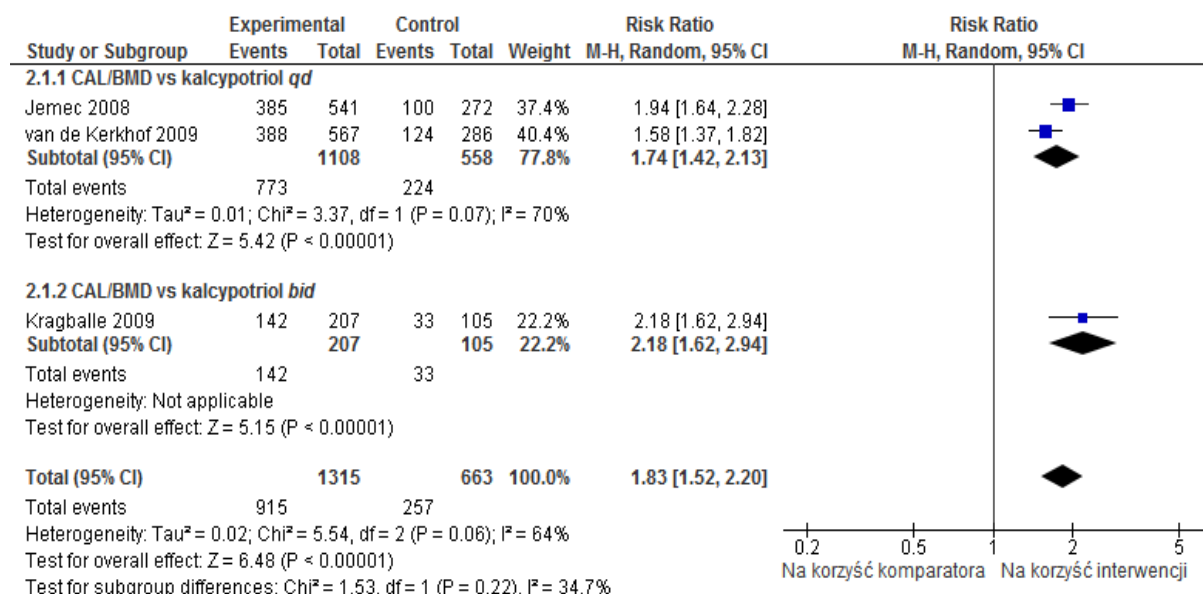
Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	100	272	36,8	-	-	-
Kragballe 2009	8 tyg.	142	207	68,6	-	-	-	33	105	31,4
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	388	567	68,4	124	286	43,4	-	-	-

**Tab. 22**

**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	1,74 (1,42; 2,13) $p < 0,00001$	0,30 (0,21; 0,39) $p < 0,00001$	4 (3; 5)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	2,18 (1,62; 2,94) $p < 0,00001$	0,37 (0,26; 0,48) $p < 0,00001$	3 (3; 4)

**Ryc. 6**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



#### 4.5.1.3 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 52 tygodniach

##### 4.5.1.3.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

W poniższej tabeli zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, których odpowiedzi na leczenie sklasyfikowano jako satysfakcjonujące we wszystkich przeprowadzonych przez lekarzy ocenach. 52-tygodniowe leczenie żelom Daivobet® skutkuje istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania satysfakcjonujących wyników leczenia ( $p < 0,00001$ ) niż w przypadku terapii kalcypotriolem (

Tab. 24).

**Tab. 23**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL qd		
		n	N	%	n	N	%
Luger 2008	52 tyg.	290	429	67,6	190	440	43,2

Tab. 24

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,57 (1,38; 1,77) p < 0,00001	0,24 (0,18; 0,31) p < 0,00001	5 (4; 6)

#### 4.5.1.4 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach

##### 4.5.1.4.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

Średnio 65% pacjentów pozytywnie oceniło wyniki 8-tygodniowego leczenia z zastosowaniem żelu Daivobet®, w grupie placebo odsetek takich pacjentów wyniósł 28% (Tab. 25). Ze względu na dużą heterogeniczność wyników ( $I^2 = 83\%$ ; Ryc. 7), prawdopodobieństwo pozytywnej oceny leczenia oceniano osobno dla poszczególnych badań (Tab. 26).

Tab. 25

Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	28	136	20,7
Tyring 2010	8 tyg.	84	135	62,2	15	42	35,7

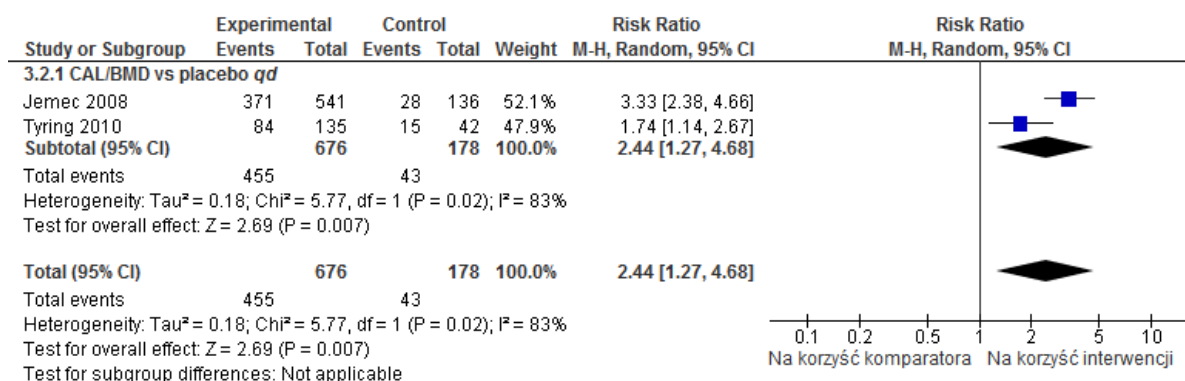
Tab. 26

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	3,33 (2,38; 4,66) p < 0,00001	0,48 (0,40; 0,56) p < 0,00001	3 (2; 3)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,74 (1,14; 2,67) p = 0,01	0,27 (0,10; 0,43) p = 0,002	4 (3; 10)

## Ryc. 7

### Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



#### 4.5.1.4.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 8 tygodniach leczenia preparatem złożonym średnio 77% pacjentów oceniło swój stan jako wyraźną poprawę/całkowitą redukcję zmian łuszczycowych, w porównaniu z 68% pacjentów stosujących dipropionian betametazonu (Tab. 27). Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie było o 13% ( $p < 0,0001$ ; Tab. 28) wyższe w grupie stosujących Daivobet® (CAL/BMD).

Tab. 27

#### Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	348	556	62,5
Buckley 2008	8 tyg.	99	107	92,5	90	109	82,6
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	395	567	69,6	337	562	59,9

Tab. 28

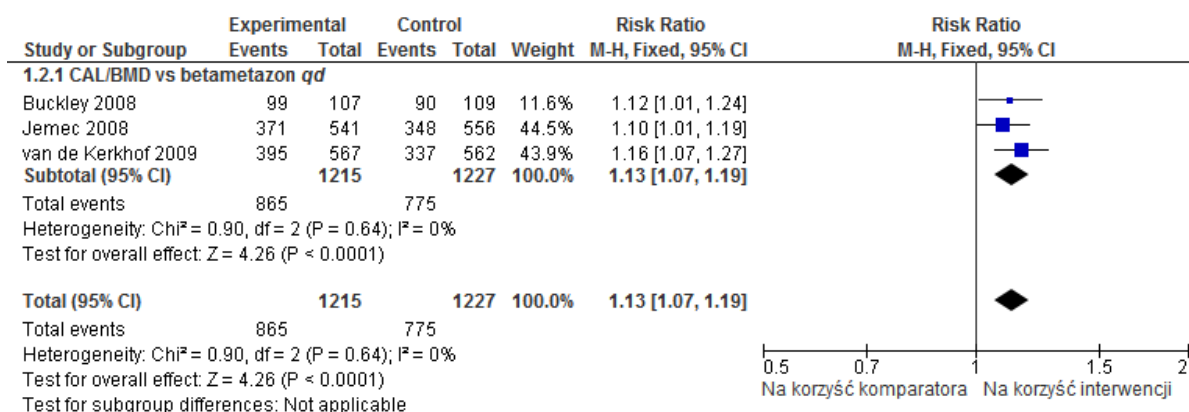
#### Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon qd (3)	1,13 (1,07; 1,19) $p < 0,0001$	0,08 (0,04; 0,12) $p < 0,0001$	13 (9; 13)



Ryc. 8

Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



#### 4.5.1.4.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Po 8 tygodniach leczenia preparatem Daivobet® średnio ponad 70% pacjentów oceniło swój stan jako wyraźną poprawę/całkowitą redukcję zmian łuszczycowych, w porównaniu z 42% oraz 34% pacjentów stosujących kalcypotriol raz dziennie oraz dwa razy dziennie (Tab. 29).

W ocenie pacjentów leczenie żelem Daivobet® wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie o: 66% (p < 0,00001) w porównaniu z kalcypotriolem *qd* oraz o 140% (p < 0,00001) w porównaniu z kalcypotriolem *bid* (Tab. 30, Ryc. 9.)

Tab. 29

Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	104	272	38,3	-	-	-
Kragballe 2009	8 tyg.	170	207	82,1	-	-	-	36	105	34,3
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	395	567	69,6	128	286	44,7	-	-	-

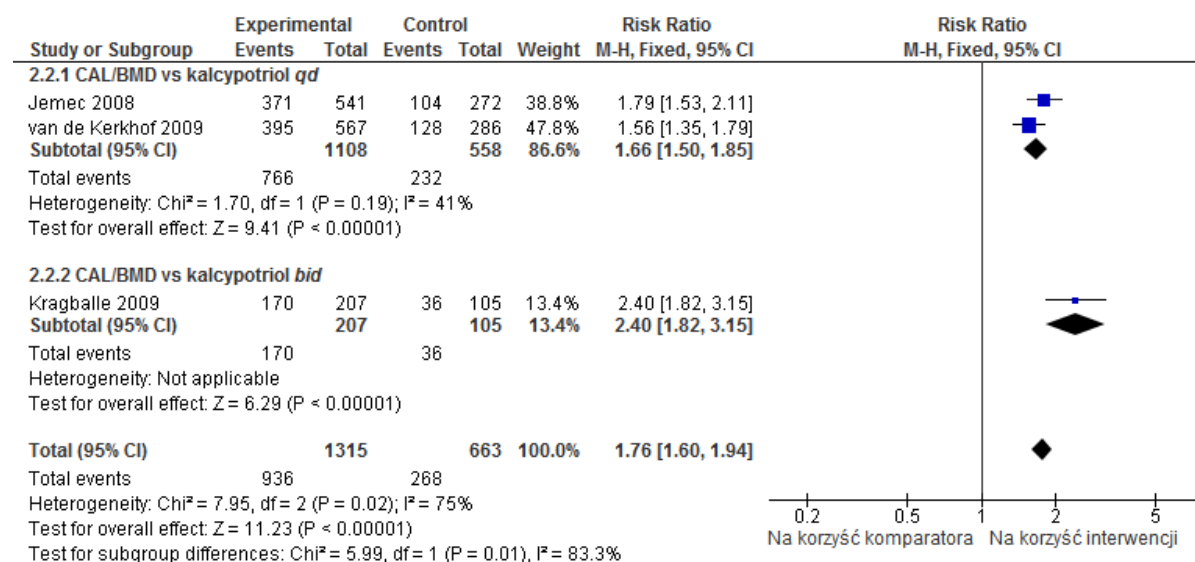
**Tab. 30**

**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	1,66 (1,50; 1,85) p < 0,00001	0,28 (0,23; 0,32) p < 0,00001	4 (4; 5)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	2,40 (1,82; 3,15) p < 0,00001	0,48 (0,37; 0,58) p < 0,00001	3 (2; 3)

**Ryc. 9**

**Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



#### 4.5.1.5 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 52 tygodniach

##### 4.5.1.5.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

W Tab. 31 zestawiono odsetki pacjentów, którzy podczas wszystkich wizyt w trakcie badania Luger 2008 uznali zastosowane leczenie za satysfakcjonujące. Prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenia jest istotnie wyższe w populacji chorych leczonych żelem Daivobet® (Tab. 32).

**Tab. 31**

**Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub> w ocenie długoterminowej.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
Luger 2008	52 tyg.	327	429	76,2	221	440	50,2

**Tab. 32**

**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub> w ocenie długoterminowej.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,52 (1,36; 1,69) p < 0,00001	0,26 (0,20; 0,32) p < 0,00001	4 (4; 5)

#### 4.5.1.6 Odpowiedź na leczenie w skali TSS

##### 4.5.1.6.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

Średnia redukcja wartości TSS po 8 tygodniach leczenia wyniosła 71% w grupie stosujących żel Daivobet® i była wyższa o 35% w porównaniu z grupą placebo (p < 0,001; Tab. 33).

##### 4.5.1.6.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 8 tygodniach leczenia odnotowano obniżenie wartości TSS średnio o 75% w grupach kalcypotriol/betametazon, podczas gdy w grupach betametazonu średnia procentowa zmiana wyniosła ok. 69%. Ze względu na niepełne dane źródłowe (brak wartości odchylenia standardowego średniej zmiany) nie przeprowadzono metaanalizy wyników z poszczególnych badań. W jednym przypadku (van de Kerkhof 2009) zmiana wskaźnika TSS była istotnie wyższa w grupie stosujących Daivobet® niż w grupie betametazonu (p = 0,0002; Tab. 34).



---

#### 4.5.1.6.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Średnia zmiana wartości TSS po 8 tygodniach leczenia wyniosła ok. 71% w grupach stosujących żel Daivobet® i była wyższa średnio o 23,5% w porównaniu z grupami kalcypotriolu. Ze względu na niepełne dane źródłowe (brak wartości odchylenia standardowego średniej zmiany) nie przeprowadzono metanalizy wyników z poszczególnych badań. W dwóch badaniach (Jemec 2008, van de Kerkhof 2009) podano informacje o istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść preparatu złożonego ( $p < 0,0001$ ; Tab. 35).

**Tab. 33**  
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	PLA średnia zmiana [%]	SD	N	różnica	p
Jemec 2008	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-35,6%	bd	136	-35,2%	< 0,001

**Tab. 34**  
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	BMD średnia zmiana	SD	N	różnica	p
Jemec 2008	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-67,7%	bd	556	-3,1%	0,12
Buckley 2008	8 tyg.	-79,5%	bd	108	-70,5%	bd	110	-7,9%	0,065
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	-74,4%	bd	567	-67,9%	bd	562	-6,5%	0,0002

**Tab. 35**  
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	CAL <i>qd/bid</i> średnia zmiana	SD	N	różnica	p
Jemec 2008 (CAL <i>qd</i> )	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-49,0%	bd	272	-21,8%	< 0,0001
van de Kerkhof 2009 (CAL <i>bid</i> )	8 tyg.	-74,4%	bd	567	-56,60%	bd	286	-17,8%	< 0,0001
Kragballe 2009 (CAL <i>bid</i> )	8 tyg.	-68,2%	bd	207	-37,3%	bd	105	-30,9%	bd

#### 4.5.1.7 Jakość życia

##### 4.5.1.7.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu Ortonne 2009, które stanowi publikację do badania Kragballe 2009.

Jakość życia oceniano przy pomocy generycznego kwestionariusza dotyczącego ogólnego stanu zdrowia, SF-36 oraz kwestionariusza specyficznego w chorobach dermatologicznych, Skindex-16.

Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie stosujących Daivobet® żel odnotowano istotną statystyczną poprawę stanu zdrowia wg SF-36 w stosunku do wartości wejściowych. W grupie kalcypotriolu znamiennej poprawę odnotowano tylko w przypadku składowej psychicznej kwestionariusza SF-36 po 8 tygodniach ( $p = 0,04$ ). Odnotowane zmiany nie osiągnęły minimalnej klinicznie istotnej wartości, która w przypadku kwestionariusza SF-36 zawiera się w przedziale 3-5 punktów.<sup>25</sup> Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tab. 36).

W obu grupach odnotowano istotną statystycznie poprawę w skali Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych ( $p < 0,001$ ). Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia (Tab. 36).

Tab. 36

Jakość życia. Kwestionariusz SF-36. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	CAL qd średnia zmiana	SD	N	różnica	p
SF-36 SKŁADOWA FIZYCZNA									
Ortonne 2009	4 tyg.	0,8	bd	207	-0,8	bd	105	1,6	NS
Ortonne 2009	8 tyg.	1,3	bd	207	-1,2	bd	105	2,5	NS
SF-36 SKŁADOWA PSYCHICZNA									
Ortonne 2009	4 tyg.	1,6	bd	207	0,6	bd	105	1,0	NS
Ortonne 2009	8 tyg.	1,8	bd	207	1,7	bd	105	0,1	NS
SKINDEX-16									
Ortonne 2009	4 tyg.	-28,1	bd	162	-13,1	bd	83	-15,0	< 0,001
Ortonne 2009	8 tyg.	-29,6	bd	162	-17,9	bd	83	-11,7	0,008

## 4.5.2 Łuszczyca skóry gładkiej

Skuteczność leczenia łuszczycy skóry gładkiej przeprowadzono w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym.

### 4.5.2.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza

#### 4.5.2.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza u pacjentów stosujących Daivobet® istotnie częściej występowała pozytywna odpowiedź na leczenie niż w populacji chorych otrzymujących placebo (Tab. 37). Prawdopodobieństwo całkowitego lub prawie całkowitego wyleczenia było 9-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 38; Ryc. 10).

Tab. 37

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	9	79	11,4
Langley 2011	8 tyg.	73	183	39,9	33	184	17,9

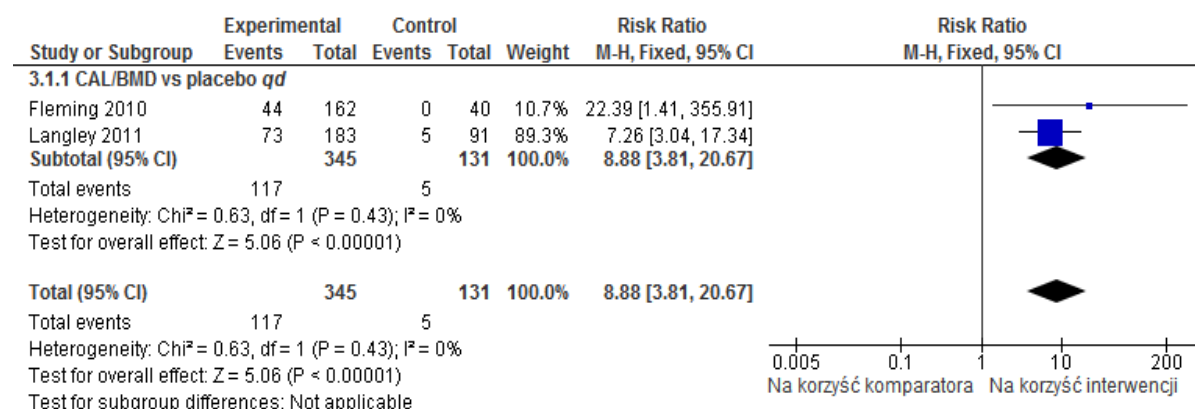
Tab. 38

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (2)	8,88 (3,81; 20,67) p < 0,00001	0,32 (0,26; 0,38) p < 0,00001	4 (3; 4)

Ryc. 10

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



#### 4.5.2.1.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako całkowite lub prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych, częściej stwierdzano w grupie pacjentów otrzymujących Daivobet® (Tab. 39). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie między preparatem złożonym – kalcypotriol/betametazon – i betametazonem (Tab. 40).

Tab. 39

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	14	83	16,9

Tab. 40

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,61 (0,94; 2,76) p = 0,08	nd	nd

#### 4.5.2.1.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Po 8 tygodniach leczenia średnio u 34% pacjentów leczonych preparatem złożonym odnotowano całkowite/prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych. W grupie analogów witaminy D<sub>3</sub> odsetek ten wyniósł 15% (11% w grupie kalcypotriolu i 18% w grupie takalcytolu; Tab. 41). Prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnych efektów leczenia jest ponad dwukrotnie wyższe po zastosowaniu preparatu Daivobet® niż w przypadku kalcypotriolu lub takalcytolu (Tab. 42; Ryc. 11).

Tab. 41

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i> / TCL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
CAL/BMD versus CAL <i>qd</i> Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	9	79	11,4
CAL/BMD versus TCL <i>qd</i> Langley 2011	8 tyg.	73	183	39,9	33	184	17,9



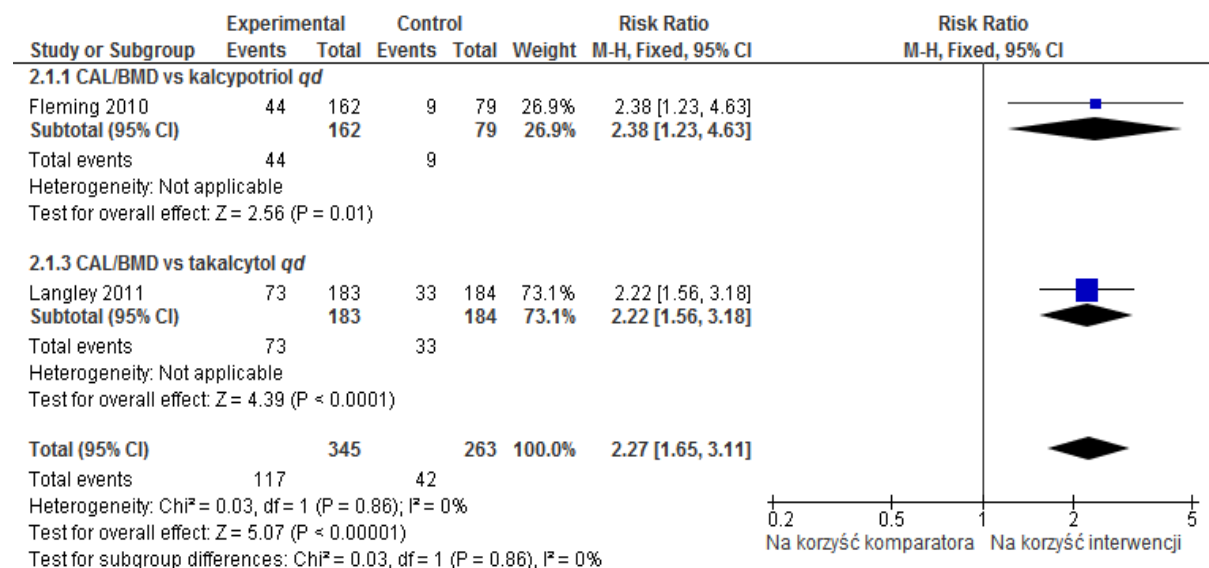
Tab. 42

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	2,38 (1,23; 4,63) p = 0,01	0,16 (0,06; 0,26) p = 0,002	7 (4; 17)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	2,22 (1,56; 3,18) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,31) p < 0,00001	5 (4; 8)

Ryc. 11

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.



#### 4.5.2.2 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta

##### 4.5.2.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie pacjentów leczenie preparatem Daivobet® istotnie częściej prowadzi do uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie niż niezastosowanie żadnego leczenia (Tab. 43). Prawdopodobieństwo całkowitego lub prawie całkowitego wyleczenia było ok. 2-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 44).

**Tab. 43**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Langley 2011	8 tyg.	69	171	40,4	14	64	21,9

**Tab. 44**  
**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,84 (1,12; 3,03) p = 0,02	0,18 (0,06; 0,31) p = 0,004	6 (4; 17)

#### 4.5.2.2.2 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

Po 8 tygodniach leczenia średnio 40% pacjentów leczonych preparatem złożonym stwierdziło całkowite/prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych. W grupie kalcypotriolu odsetek ten wyniósł 22% (Tab. 45). Prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnych efektów leczenia jest prawie dwukrotnie wyższe po zastosowaniu preparatu Daivobet® niż w przypadku kalcypotriolu (Tab. 46).

**Tab. 45**  
**Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			TCL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
Langley 2011	8 tyg.	69	171	40,4	35	163	21,5

**Tab. 46**  
**Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,88 (1,33; 2,65) p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,29) p = 0,0001	6 (4; 12)

### 4.5.2.3 Odpowiedź na leczenie w skali PASI

#### 4.5.2.3.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

Leczenie preparatem Daivobet® istotnie częściej prowadzi do uzyskania 75% redukcji objawów łuszczycy w skali PASI, niż niezastosowanie żadnego leczenia (Tab. 47). Prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika PASI 75 jest ponad 8-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 48; Ryc. 12).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 56% w grupach chorych stosujących Daivobet® i 15% w grupach otrzymujących placebo. Średnia różnica zmian wyniosła 41% ( $p < 0,001$ ) (Tab. 53).

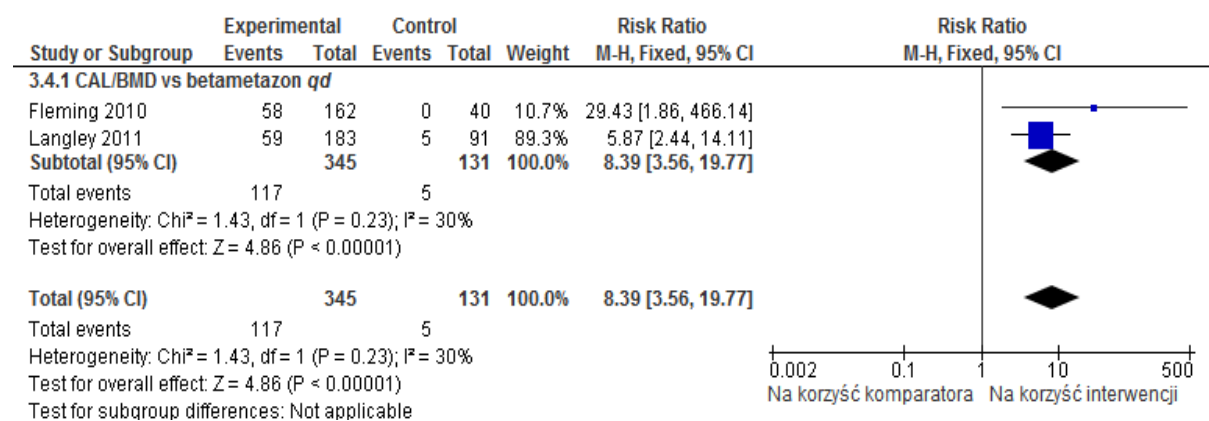
**Tab. 47**  
Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	0	40	0
Langley 2011	8 tyg.	59	183	32,2	5	91	5,5

**Tab. 48**  
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (2)	8,39 (3,56; 19,77) $p < 0,00001$	0,30 (0,24; 0,36) $p < 0,00001$	4 (3; 5)

**Ryc. 12**  
Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



#### 4.5.2.3.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między preparatem złożonym a betametazonem w prawdopodobieństwie 75% redukcji zmian mierzonej w skali PASI (Tab. 49, Tab. 50).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 55% w grupach chorych stosujących Daivobet® i 50% w grupie otrzymujących betametazon. Różnica zmian wyniosła 6%. Wynik nie jest statystycznie istotny (Tab. 54).

Tab. 49

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	24	83	28,9

Tab. 50

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,24 (0,83; 1,84) p = 0,29	nd	nd

#### 4.5.2.3.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D<sub>3</sub>

75% redukcję zmian łuszczykowych w skali PASI zdiagnozowano u 34% pacjentów leczonych preparatem Daivobet® oraz u 21% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D<sub>3</sub> (18% leczonych kalcypotriolem i 23% leczonych takalcytolem; Tab. 51). Istotnie wyższe (o 102%) prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 odnotowano w porównaniu z kalcypotriolem (Tab. 52).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 56% w grupach chorych stosujących Daivobet® i 42% w grupach otrzymujących analogi kalcypotriol i takalcytol. Średnia różnica wyniosła 14%. W obu porównaniach wynik był statystycznie istotny (Tab. 55).

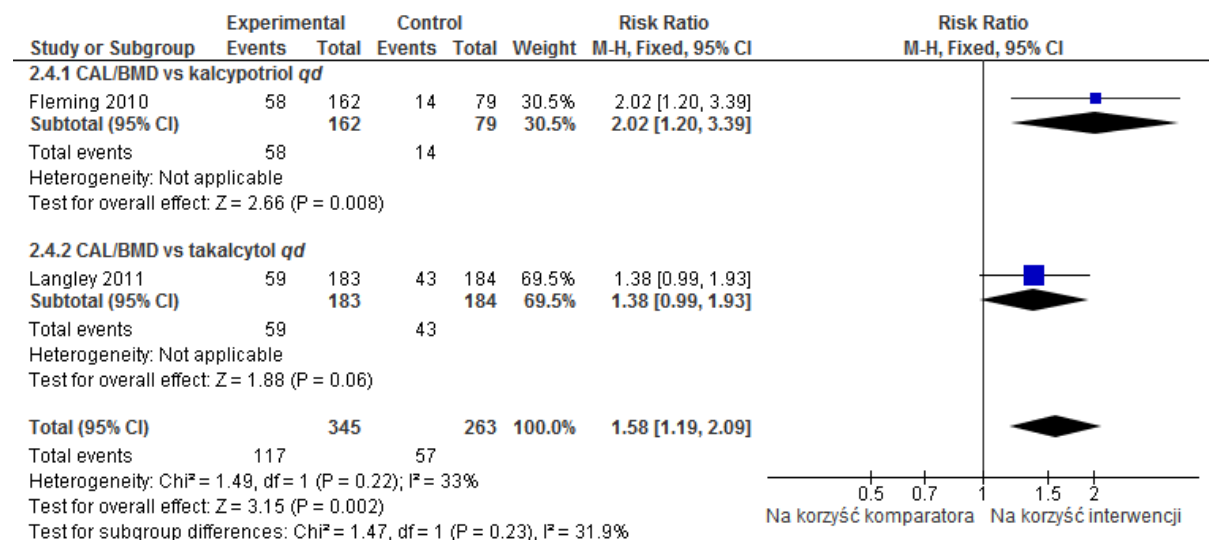
**Tab. 51**  
Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i> / TCL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
CAL/BMD versus CAL <i>qd</i>							
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	14	79	17,7
CAL/BMD versus TCL <i>qd</i>							
Langley 2011	8 tyg.	59	183	32,2	43	184	23,4

**Tab. 52**  
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	2,02 (1,20; 3,39) p = 0,008	0,18 (0,07; 0,29) p = 0,002	6 (4; 15)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,38 (0,99; 1,93) p = 0,06	nd	nd

**Ryc. 13**  
Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.



**Tab. 53**

**Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.**

Badanie	Okres obserwacji	średnia zmiana	CAL/BMD		PLA średnia zmiana [%]	SD	N	różnica	95% CI	p
			SD	N						
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-11,9%	bd	40	-43,1%	(-53,6%; -32,6%)	< 0,001
Langley 2011	8 tyg.	-57,0%	bd	183	-17,90%	bd	91	-39,10%		<0,001

**Tab. 54**

**Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.**

Badanie	Okres obserwacji	średnia zmiana	CAL/BMD		BMD średnia zmiana	SD	N	różnica	95% CI	p
			SD	N						
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-49,8%	bd	83	-6,2%	(-14,2%; 1,9%)	0,13

**Tab. 55**

**Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD		N	CAL <i>qd</i> /TCL <i>qd</i> średnia zmiana		SD	N	różnica	95% CI	p
		średnia zmiana	SD		średnia zmiana	SD					
CAL/BMD versus CAL <i>qd</i>											
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-41,1%	bd	79	-13,9%	(-22,0%; -5,7%)	<0,001	
CAL/BMD versus TCL <i>qd</i>											
Langley 2011	8 tyg.	-57,0%	bd	183	-41,9%	bd	184	-14,7%		<0,001	

## 4.6 Bezpieczeństwo

Zakres analizy bezpieczeństwa oparto na informacjach udostępnionych przez EMA, w szczególności w ChPL, oraz FDA.

Zakres działań niepożądanych preparatu Daivobet® żel przedstawiono na podstawie ChPL dostarczonej przez producenta (Tab. 56).


**Tab. 56**

**Działania niepożądane żelu Daivobet® zarejestrowane na podstawie danych z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.\***

<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt częste ( od $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$ )	podrażnienie oczu
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częste ( od $\geq 1/100$ do $<1/10$ )	świąd
Niezbyt częste ( od $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$ )	zaostrzenie łuszczycy uczucie pieczenia skóry ból lub podrażnienie skóry zapalenie mieszków włosowych zapalenie skóry rumień trądzik suchość skóry wysypka wysypka krostkowa

\* Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów.

W chwili obecnej preparat złożony – kalcypotriol/betametazon dostępny jest na terenie Stanów Zjednoczonych w postaci maści (Taclonex®) oraz w postaci roztworu na skórę (Taclonex Scalp®). ChPL udostępniona przez FDA dotyczy tylko produktu w maści. Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w charakterystyce produktu pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu. Wśród najczęściej



---

wymienianych działań niepożądanych znalazły się: świąd, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zaostrzenie łuszczycy, wysypka, zapalenie górnych dróg oddechowych, podrażnienie skóry, ból, uczucie pieczenia. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano przypadki łuszczycy krostkowej i efektu z odbicia, bez określenia częstości tych zdarzeń.

W niniejszej analizie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła 1% lub więcej w co najmniej jednej z badanych grup pacjentów. Działania niepożądane przedstawiono dla dwóch populacji chorych: łuszczycy skóry owłosionej oraz łuszczycy skóry gładkiej.

#### 4.6.1.1 Łuszczycza owłosionej skóry głowy

Częstość działań niepożądanych w grupach kalcypotriol/betametazon była porównywalna z częstością w grupach betametazonu i wyniosła średnio 36% oraz 37% (Tab. 57). W przypadku pozostałych porównań, działania niepożądane częściej występowały w grupach komparatorów (kalcypotriol *qd* – 46%, kalcypotriol *bid* – 57%, placebo – 40%; Tab. 57). Istotność statystyczną wyników stwierdzono w porównaniu z kalcypotriolem *qd* (RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90]; p = 0,002) oraz kalcypotriolem *bid* (RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78], p = 0,0001; Tab. 58, Ryc. 14).

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych w grupach stosujących Daivobet® oraz betametazon był niski i wyniósł średnio 1%. W pozostałych badanych grupach prawdopodobieństwo rezygnacji było istotnie wyższe względem ocenianej interwencji o 80% (p < 0,0001), 89% (p < 0,0001) oraz 71% (p = 0,004; Tab. 58, Ryc. 20) odpowiednio - w grupach kalcypotriolu *qd*, *bid* oraz placebo.

Reakcje niepożądane w obrębie zmian łuszczycowych występowały z podobną częstością w populacji pacjentów leczonych żelem Daivobet® oraz betametazonem (5% vs 6%; Tab. 57). Wśród chorych stosujących kalcypotriol *qd*, *bid* oraz placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosiło: 13%, 19% oraz 13% i było znamienne wyższe niż w grupach kalcypotriol/betametazon: RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59], p < 0,0001; RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40], p < 0,0001 oraz RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63], p = 0,0004 (Tab. 58, Ryc. 15).

Najczęściej rejestrowanym działaniem niepożądany w obrębie zmian chorobowych był świąd (Tab. 57). Istotnie wyższe ryzyko wystąpienia świądu wiązało się z terapią kalcypotriolem *qd*: RR = 0,33 [95% CI: 0,21; 0,53], p < 0,00001; kalcypotriolem *bid*: RR = 0,10 [95% CI: 0,01; 0,85], p = 0,04 oraz placebo: RR = 0,42 [95% CI: 0,19; 0,95], p = 0,04 (Tab. 58, Ryc. 16).

Do innych działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia było istotnie wyższe w grupach komparatorów należą: uczucie pieczenia oraz podrażnienie skóry (Tab. 58, Ryc. 17, Ryc. 18).

W analizie długoterminowej wykazano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 działania niepożadanego w grupie kalcypotriolu względem grupy kal-



cypotriol/betametazon, RR = 0,58 [95% CI: 0,45; 0,75],  $p < 0,0001$  (Tab. 58). 52-tygodniowa terapia kalcypotriolem wiązała się również z wyższym ryzykiem wystąpienia świądu oraz podrażnienia skóry. Prawdopodobieństwo rezygnacji z badania było o 79% wyższe wśród pacjentów leczonych kalcypotriolem, RR = 0,21 [95% CI: 0,10; 0,42],  $p < 0,0001$  (Tab. 58).

Częstość oraz prawdopodobieństwo wystąpienia pozostałych działań niepożądanych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 57

Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
<b>Działania niepożądane łącznie</b>	Jemec 2008	8 tyg.	183	530	34,5	123	266	46,2	-	-	-	191	548	34,9	54	135	40,0
	Buckley 2008	8 tyg.	38	107	35,5	-	-	-	-	-	-	39	110	35,5	-	-	-
	Kragballe 2009	8 tyg.	71	206	34,5	-	-	-	59	104	56,7	-	-	-	-	-	-
	Tyring 2010	8 tyg.	9	128	7,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	38	7,9
	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	218	563	38,7	130	282	46,1	-	-	-	228	556	41,0	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	72	419	17,2	127	431	29,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Infekcje</b>	Buckley 2008	8 tyg.	16	107	15,0	-	-	-	-	-	-	17	110	15,5	-	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tk. podskórnej</b>	Buckley 2008	8 tyg.	14	107	13,1	-	-	-	-	-	-	17	110	15,5	-	-	-
<b>Trądzik różowaty</b>	Luger 2008	52 tyg.	3	419	0,7	5	431	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zaburzenia smaku</b>	Tyring 2010	8 tyg.	0	128	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
<b>Ból głowy</b>	Tyring 2010	8 tyg.	1	128	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
<b>Parestezja</b>	Tyring 2010	8 tyg.	2	128	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
<b>Reakcje w obrębie zmian chorobowych</b>	Jemec 2008	8 tyg.	25	530	4,7	35	266	13,2	-	-	-	29	548	5,3	18	135	13,3
	Kragballe	8 tyg.	7	206	3,4	-	-	-	20	104	19,2	-	-	-	-	-	-

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
	2009																
<b>Świąd</b>	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	35	563	6,2	36	282	12,8	-	-	-	32	556	5,8	-	-	-
	Jemec 2008	8 tyg.	15	530	2,8	16	266	6,0	-	-	-	10	548	1,8	9	135	6,7
	Buckley 2008	8 tyg.	3	107	2,8	-	-	-	-	-	-	3	110	2,7			
	Kragballe 2009	8 tyg.	1	206	0,5	-	-	-	5	104	4,8	-	-	-	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	15	419	3,6	43	431	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Rumień</b>	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	12	563	2,1	25	282	8,9	-	-	-	7	556	1,3	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	9	419	2,1	14	431	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kontaktowe zapalenie skóry</b>	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	1	104	1,0	-	-	-	-	-	-
<b>Zaostrzenie łuszczycy</b>	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	3	266	1,1	-	-	-	0	548	0,0	1	135	0,7
	Luger 2008	52 tyg.	10	419	2,4	9	431	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Łysienie plackowate</b>	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	1	266	0,4	-	-	-	3	548	0,5	2	135	1,5
<b>Uczucie pieczenia</b>	Jemec 2008	8 tyg.	2	530	0,4	5	266	1,9	-	-	-	2	548	0,4	0	135	0,0
	Luger 2008	52 tyg.	4	419	1,0	12	431	2,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Uczucie pieczenia</b>	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	0	563	0,0	3	282	1,1	-	-	-	3	556	0,5	-	-	-
	Jemec 2008	8 tyg.	1	530	0,2	3	266	1,1	-	-	-	2	548	0,4	0	135	0,0

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
<b>skóry</b>																	
	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	2	104	1,9	-	-	-	-	-	-
<b>Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji</b>	Kragballe 2009	8 tyg.	1	206	0,5	-	-	-	5	104	4,8	-	-	-	-	-	-
<b>Podrażnienie skóry</b>	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	4	266	1,5				0	548	0,0	3	135	2,2
	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	4	104	3,8	-	-	-	-	-	-
	Tyring 2010	8 tyg.	1	128	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
	Luger 2008	52 tyg.	6	419	1,4	24	431	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	3	563	0,5	6	282	2,1	-	-	-	2	556	0,4	-	-	-
<b>Uszkodzenie skóry</b>	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	1	104	1,0	-	-	-	-	-	-
<b>Rezygnacja z powodu działań niepożądanych</b>	Jemec 2008	8 tyg.	8	541	1,5	20	272	7,4	-	-	-	6	556	1,1	7	136	5,1
	Buckley 2008	8 tyg.	1	107	0,9	-	-	-	-	-	-	2	110	1,8	-	-	-
	Kragballe 2009	8 tyg.	2	207	1,0	-	-	-	9	105	8,6	-	-	-	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	9	429	2,1	44	440	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 58

Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcyptriol/betametazon vs kalcyptriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Działania niepożądane łącznie</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,79 (0,71; 0,90) p = 0,002	-0,09 (-0,15; -0,04) p = 0,0002	12 (7; 25)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,61 (0,47; 0,78) p = 0,0001	-0,22 (-0,34; -0,11) p = 0,0002	5 (3; 10)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	0,97 (0,87; 1,07) p = 0,54	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,22	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,58 (0,45; 0,75) p < 0,0001	-0,12 (-0,18; -0,07) p < 0,0001	9 (6; 15)
<b>Infekcje</b>	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,97 (0,52; 1,81) p = 0,92	nd	nd
<b>Zaburzenia skóry i tk. podskórnej</b>	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,85 (0,44; 1,63) p = 0,62	nd	nd
<b>Trądzik różowaty</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,62 (0,15; 2,57) p = 0,51	nd	nd
<b>Zaburzenia smaku</b>	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,42) p = 0,16	nd	nd
<b>Ból głowy</b>	CAL/BMD vs placebo (1)	0,30 (0,02; 4,63) p = 0,39	nd	nd
<b>Parestezja</b>	CAL/BMD vs placebo (1)	0,59 (0,06; 6,37) p = 0,67	nd	nd
<b>Reakcje w obrębie zmian chorobowych</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,42 (0,31; 0,59)	-0,07 (-0,11; -0,04)	15 (10; 25)

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		p < 0,0001	p < 0,00001	
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,18 (0,08; 0,40) p < 0,0001	-0,16 (-0,24; -0,08) p < 0,0001	7 (5; 13)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	0,99 (0,70; 1,40) p = 0,96	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,35 (0,20; 0,63) p = 0,0004	-0,09 (-0,15; -0,03) p = 0,005	12 (7; 34)
<b>Świąd</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,33 (0,21; 0,53) p < 0,00001	-0,05 (-0,07; -0,03) p < 0,0001	20 (15; 34)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,01; 0,85) p = 0,04	-0,04 (-0,09; -0,00) p = 0,04	25 (12; brak)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	1,52 (0,87; 2,67) p = 0,14	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,42 (0,19; 0,95) p = 0,04	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,09	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,36 (0,20; 0,64) = 0,0004	-0,06 (-0,10; -0,03) p = 0,0002	17 (10; 34)
<b>Rumień</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,66 (0,29; 1,51) p = 0,33	nd	nd
<b>Kontaktowe zapalenie skóry</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28	nd	nd
<b>Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycyca</b>	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,07 (0,00; 1,39) p = 0,08	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,09 (0,00; 2,08) p = 0,13	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	1,14 (0,47; 2,78) p = 0,77	nd	nd

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Porównanie (liczba badań)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>NNT (95% CI)</b>
<b>Łysienie plackowate</b>	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (1)	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,27	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,15 (0,01; 2,85) p = 0,21	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,05 (0,00; 1,06) p = 0,05	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia</b>	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (2)	0,15 (0,04; 0,60) p = 0,008	-0,01 (-0,02; -0,00) p = 0,02	100 (50; brak)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	0,46 (0,10; 2,04) p = 0,31	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,34 (0,11; 1,05) p = 0,06	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia skóry</b>	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (1)	0,17 (0,02; 1,60) p = 0,12	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,00; 2,09) p = 0,14	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,52 (0,05; 5,68) p = 0,59	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji</b>	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,00; 2,09) p = 0,14	nd	nd
<b>Podrażnienie skóry</b>	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (2)	0,17 (0,05; 0,56) p = 0,004	-0,02 (-0,03; -0,00) p = 0,01	50 (34; brak)

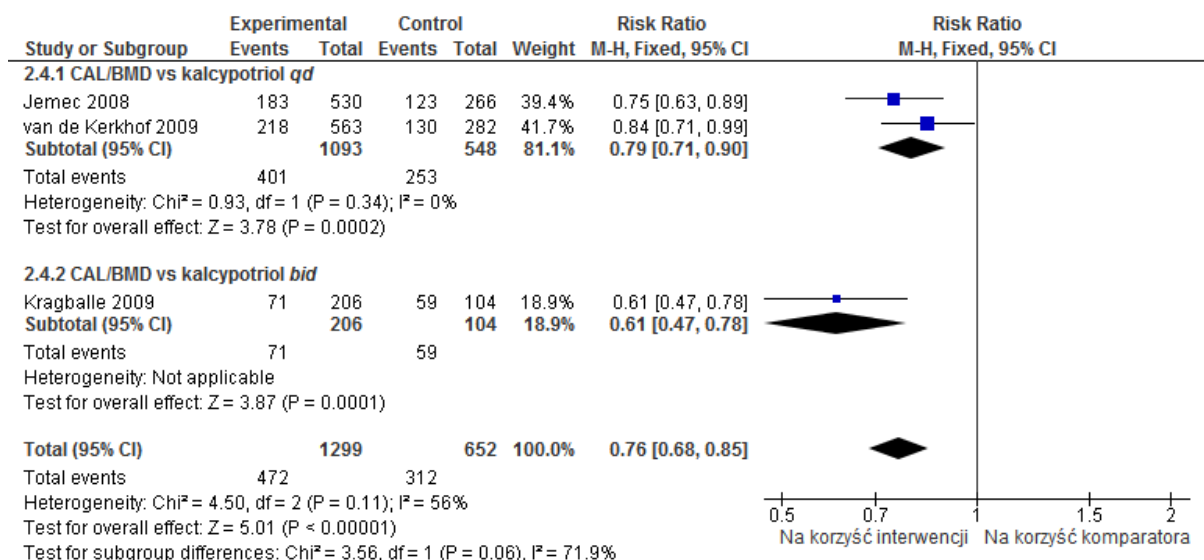
<b>Działania niepożądane</b>	<b>Porównanie (liczba badań)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>NNT (95% CI)</b>
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	0,06 (0,00; 1,04) p = 0,05	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,48 (0,25; 8,83) p = 0,67	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,09 (0,02; 0,56) p = 0,01	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,08	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,26 (0,11; 0,62) p = 0,003	-0,04 (-0,07; -0,02) p < 0,0009	25 (15; 50)
<b>Uszkodzenie skóry</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28	nd	nd
<b>Rezygnacja z powodu działań niepożądanych</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001	-0,06 (-0,09; -0,03) p = 0,0004	17 (12; 34)
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	0,11 (0,02; 0,51) p = 0,005	-0,08 (-0,13; -0,02) p = 0,0004	13 (8; 50)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,16 (0,45; 2,98) p = 0,76	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,29 (0,11; 0,78) p = 0,01	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,06	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,21 (0,10; 0,42) p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,05) p < 0,0001	13 (10; 20)



Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych, w przypadku których stwierdzono istotność statystyczną wyniku, a dane pochodziły z co najmniej dwóch badań.

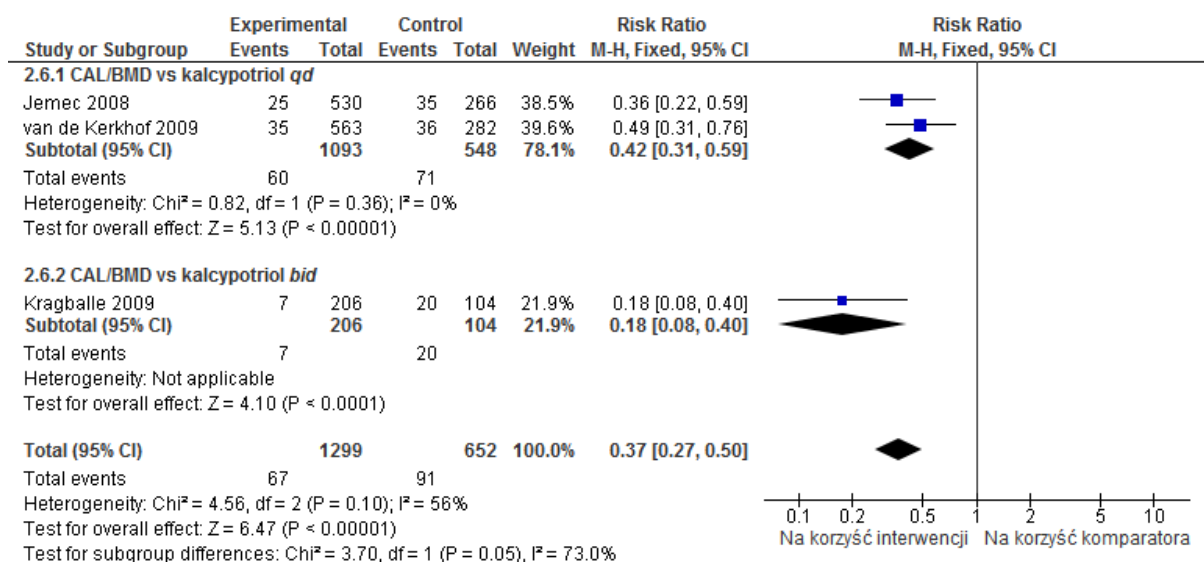
Ryc. 14

**Działania niepożądane łącznie. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



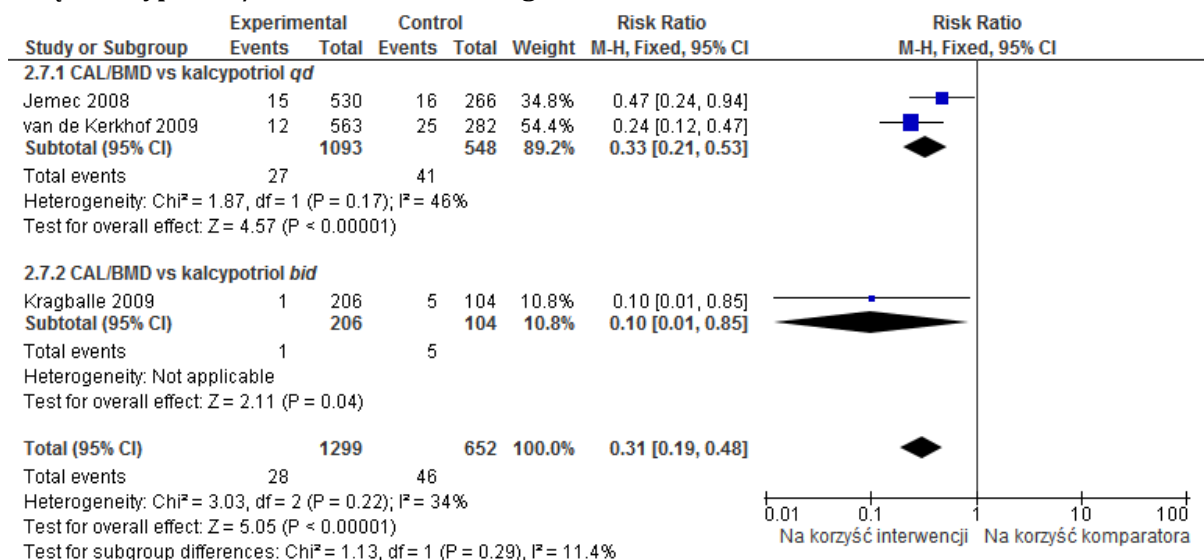
Ryc. 15

**Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



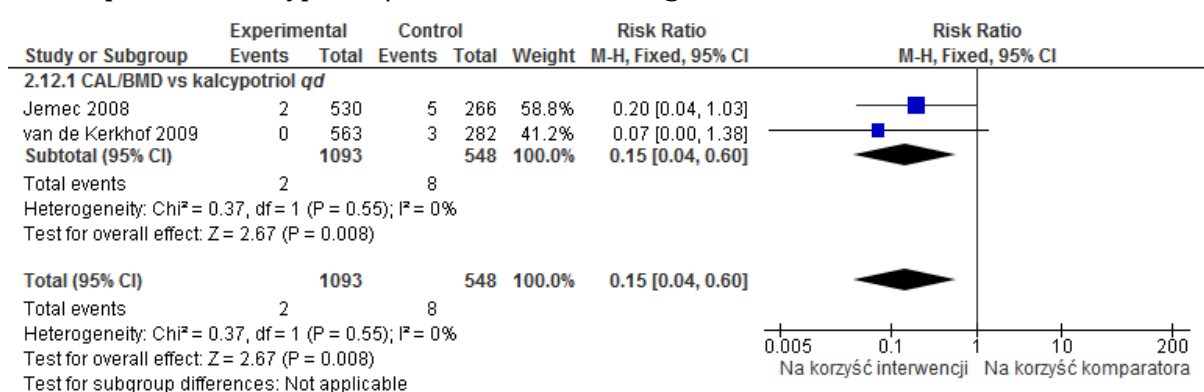
## Ryc. 16

### Świąd. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.



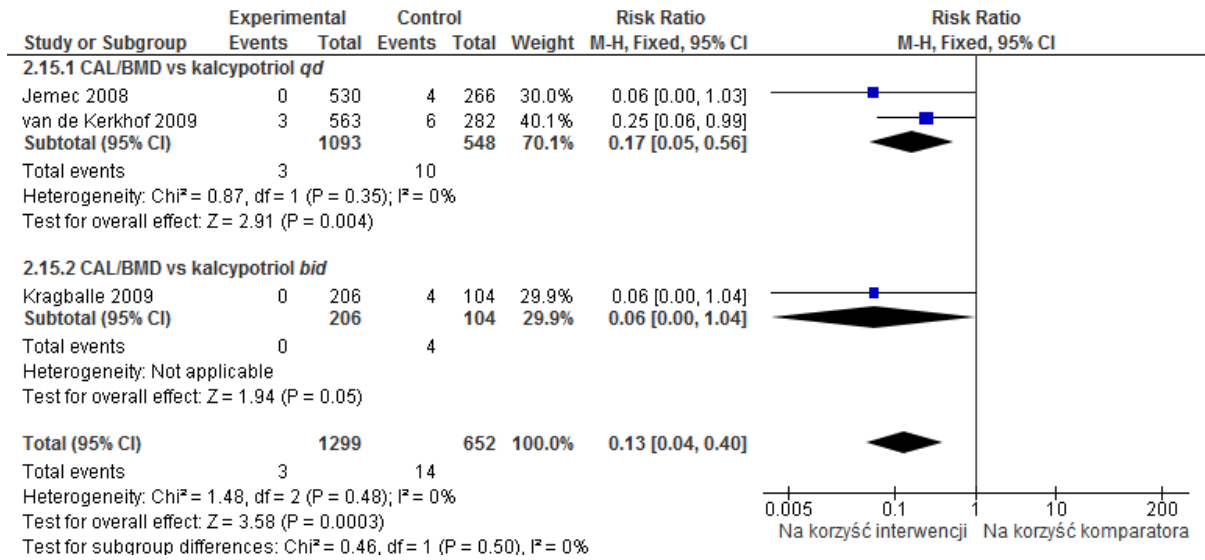
## Ryc. 17

### Uczucie pieczenia. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.



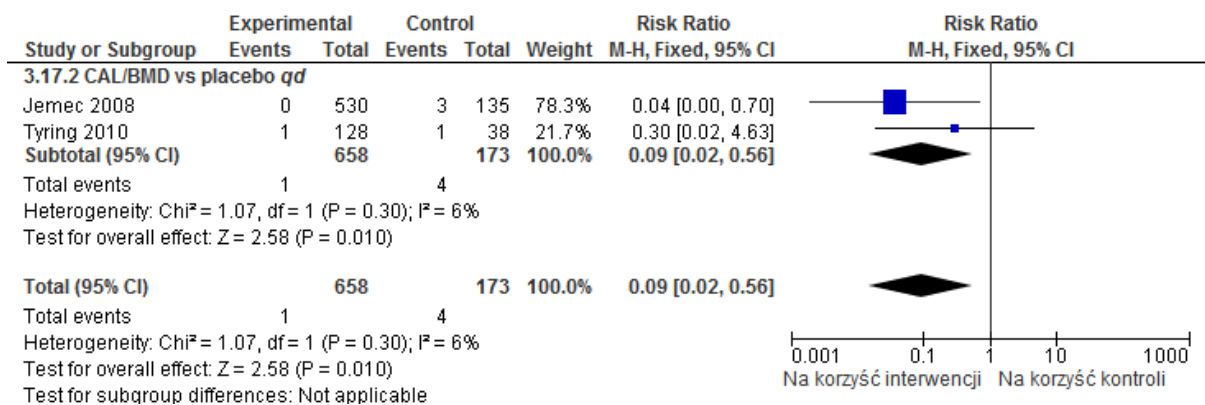
**Ryc. 18**

**Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.**



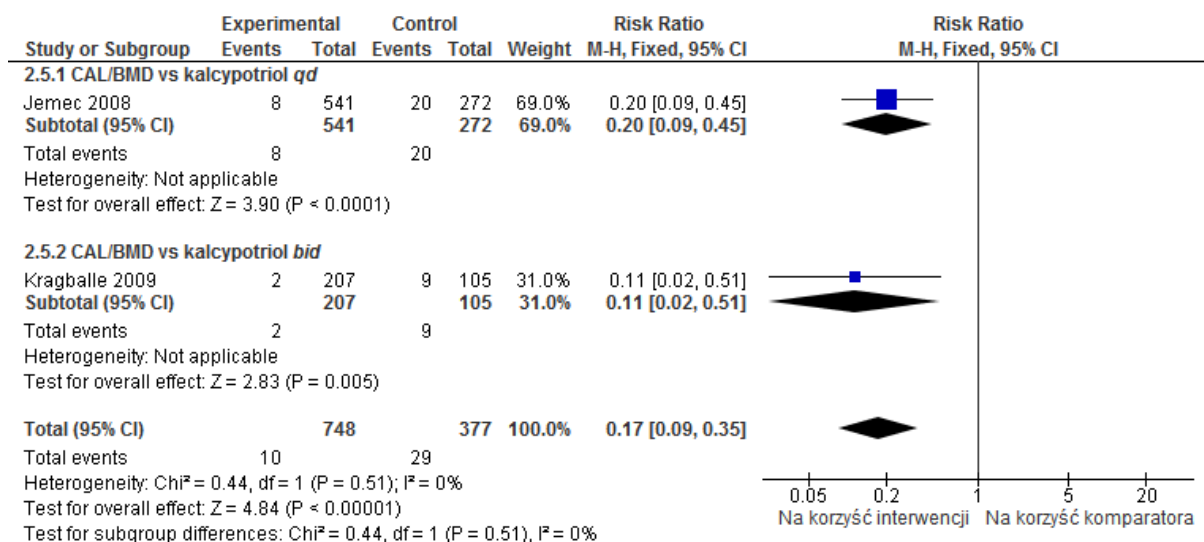
**Ryc. 19**

**Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.**



## Ryc. 20

### Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.



#### 4.6.1.2 Łuszczyca skóry gładkiej

W grupach z ocenianą interwencją oraz w grupach analogów wit. D<sub>3</sub> działania niepożądane wystąpiły średnio u 40% pacjentów; w grupach betametazonu odsetek ten wyniósł 48% (Tab. 59). Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego nie różniło się istotnie między preparatem Daivobet® a komparatorami (Tab. 60).

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wyniósł średnio 2% w grupie stosujących Daivobet® lub takalcytol oraz 4% w grupie placebo (Tab. 59). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tab. 60).

Reakcje niepożądane w obrębie zmian łuszcycowych występowały z podobną częstością w populacji pacjentów leczonych żelzem Daivobet® oraz betametazonem (8%; Tab. 59). Wśród chorych stosujących kalcypotriol lub takalcytol oraz placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosiło: 10%, 17% oraz 20% (Tab. 59). W przypadku takalcytolu i placebo ryzyko było znamienne wyższe niż w grupach kalcypotriol/betametazon: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89], p = 0,02; RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,74], p = 0,0002 (Tab. 60, Ryc. 21, Ryc. 22).

Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się znamienne między ocenianą interwencją a komparatorami. Częstość oraz prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 59

Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs takalcytol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			BMD <i>qd</i>			CAL/TLC <i>qd</i> *			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Działania niepożądane łącznie	Fleming 2010	8 tyg.	68	160	42,5	40	83	48,2	28	79	35,4	22	40	55,0
	Langley 2011	8 tyg.	72	182	39,6	-	-	-	83	184	45,1	35	91	38,5
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	8 tyg.	12	160	7,5	7	83	8,4	8	79	10,1	10	40	25,0
	Langley 2011	8 tyg.	16	182	8,8	-	-	-	32	184	17,4	14	91	15,4
Infekcje	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	1	83	1,2	1	79	1,3	0	40	0,0
	Langley 2011	8 tyg.	2	182	1,1	-	-	-	0	184	0,0	1	91	1,1
Świąd	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	2	83	2,4	3	79	3,8	7	40	17,5
	Langley 2011	8 tyg.	6	182	3,3	-	-	-	12	184	6,5	6	91	6,6
Rumień	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	0	83	0,0	2	79	2,5	0	40	0,0
	Langley 2011	8 tyg.	1	182	0,5	-	-	-	3	184	1,6	1	91	1,1
Zaostrzenie łuszczycy	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	2	83	2,4	1	79	1,3	2	40	5,0
Łysienie plackowate	Fleming 2011	8 tyg.	0	160	0,0	1	83	1,2	0	79	0,0	0	40	0,0
Uczucie pieczenia	Fleming 2011	8 tyg.	2	160	1,3	0	83	0,0	0	79	0,0	0	40	0,0
	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	3	91	3,3
Uczucie pieczenia skóry	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	1	184	0,5	2	91	2,2

Działania niepo- żądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			BMD <i>qd</i>			CAL/TLC <i>qd</i> *			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Suchość skóry	Fleming 2011	8 tyg.	3	160	1,9	0	83	0,0	0	79	0,0	1	40	2,5
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	2	91	2,2
Ból w miejscu apli- kacji	Fleming 2010	8 tyg.	2	160	1,3	1	83	1,2	2	79	2,5	0	40	0,0
Podrażnienie skóry	Langley 2012	8 tyg.	6	182	3,3	-	-	-	4	184	2,2	1	91	1,1
Przeczos	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	0	91	0,0
Egzema	Fleming 2011	8 tyg.	0	160	0,0	0	83	0,0	1	79	1,3	1	40	2,5
Pokrzywka	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	0	184	0,0	1	91	1,1
Rezygnacja z powo- du działań niepożą- danych	Langley 2011	8 tyg.	3	183	1,6	-	-	-	4	184	2,2	4	91	4,4

\* Fleming 2010 – kalcyptriol/betametazon vs kalcyptriol *qd*; Lanngley 2011 – kalcyptriol/betametazon vs takalcytol *qd*

Tab. 60

Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Działania niepożądane łącznie</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,20 (0,85; 1,70) p = 0,31	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,88 (0,69; 1,12) p = 0,28	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,39	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,92 (0,73; 1,16) p = 0,47	nd	nd
<b>Reakcje w obrębie zmian chorobowych</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,74 (0,32; 1,74) p = 0,49	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,51 (0,29; 0,89) p = 0,02	-0,09 (-0,15; -0,02) p = 0,01	12 (7; 50)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,89 (0,36; 2,17) p = 0,80	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,45 (0,27; 0,74) p = 0,002	-0,10 (-0,18; -0,03) p = 0,006	10 (6; 34)
<b>Infekcje</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,49 (0,03; 7,79) p = 0,62	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	5,05 (0,24; 104,56) p = 0,29	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,52 (0,03; 8,19) p = 0,64	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,91 (0,14; 6,14) p = 0,92	nd	nd
<b>Świąd</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,16 (0,02; 1,56) p = 0,12	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,16	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,26 (0,02; 2,82) p = 0,27	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,15 (0,01; 2,10) p = 0,16	nd	nd

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Porównanie (liczba badań)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>NNT (95% CI)</b>
<b>Rumień</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,25 (0,02; 2,68) p = 0,25	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,34 (0,04; 3,21) p = 0,34	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,57 (0,06; 38,01) p = 0,78	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,60 (0,08; 4,76) p = 0,63	nd	nd
<b>Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycyca</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,49 (0,03; 7,79) p = 0,62	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,26 (0,02; 2,82) p = 0,27	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,13 (0,01; 1,34) p = 0,09	nd	nd
<b>Łysienie plackowate</b>	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,17 (0,01; 4,22) p = 0,28	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	2,48 (0,12; 51,14) p = 0,56	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	2,61 (0,13; 53,72) p = 0,53	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,25 (0,05; 1,34) p = 0,10	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia skóry</b>	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,50	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,14	nd	nd
<b>Suchość skóry</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	3,48 (0,18; 66,52) p = 0,41	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	3,65 (0,19; 69,88) p = 0,39	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,75 (0,08; 7,02) p = 0,80	nd	nd
<b>Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji</b>	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,14	nd	nd

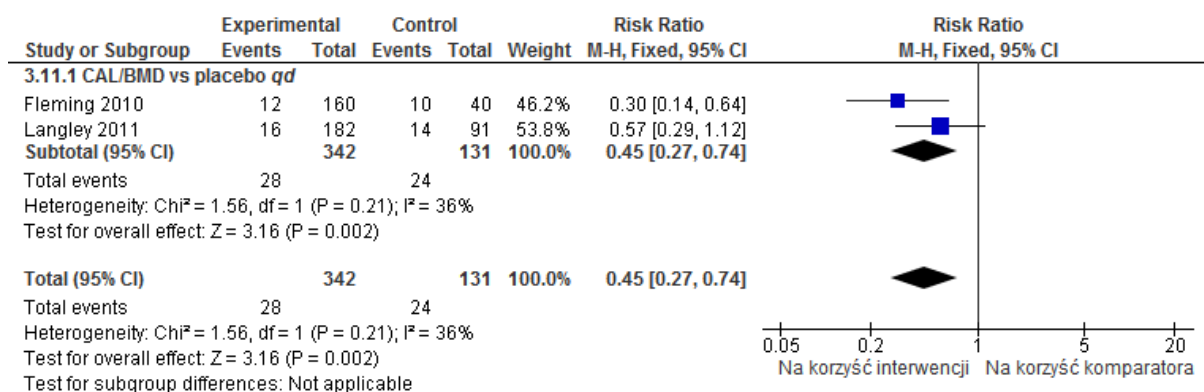


<b>Działania niepożądane</b>	<b>Porównanie (liczba badań)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>NNT (95% CI)</b>
<b>Ból w miejscu aplikacji</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,49 (0,07; 3,44) p = 0,48	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,04 (0,10; 11,27) p = 0,98	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,27 (0,06; 26,01) p = 0,88	nd	nd
<b>Podrażnienie skóry</b>	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,52 (0,44; 5,28) p = 0,51	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,00 (0,09; 10,88) p = 1,00	nd	nd
<b>Przeczos</b>	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
<b>Egzema</b>	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,16 (0,01; 3,81) p = 0,26	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,08 (0,00; 2,05) p = 0,13	nd	nd
<b>Pokrzywka</b>	CAL/BMD vs placebo (1)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,27	nd	nd
<b>Rezygnacja z powodu działań niepożądanych</b>	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,71	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,37 (0,09; 1,63) p = 0,19	nd	nd

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych, w przypadku których stwierdzono istotność statystyczną wyniku, a dane pochodziły z co najmniej dwóch badań.

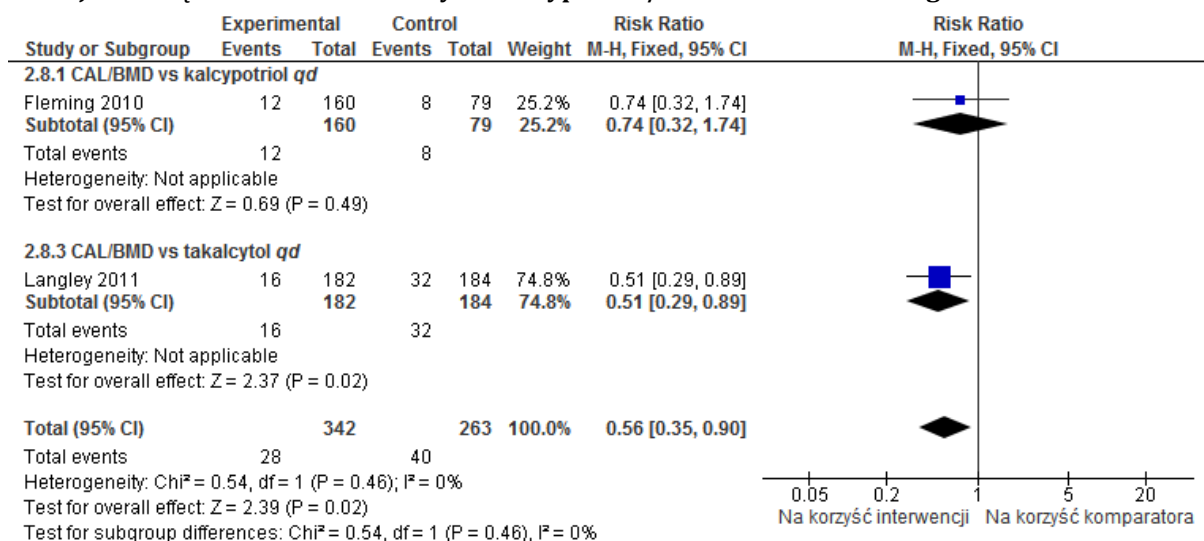
Ryc. 21

Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



Ryc. 22

Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>.

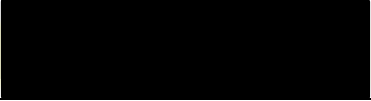


## 5 OGRANICZENIA

W analizowanym problemie decyzyjnym poszukiwano badań porównujących preparat Daivobet® żel z analogami wit. D<sub>3</sub> oraz miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu stosowanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Daivobet® z jego składnikami (tj. analogami wit. D<sub>3</sub> i kortykosteroidami) stosowanymi w terapii skojarzonej, ale w osobnych preparatach, jak również z innymi, niż dipropionian betametazonu, silnymi kortykosteroidami. Analizę przeprowadzono w porównaniu z kalcypotriolem (stosowanym raz i dwa razy dziennie), takalcytolem, betametazonem oraz placebo.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak lub niepełne dane źródłowe, uniemożliwiające przeprowadzenie metaanalizy niektórych wyników z włączonych badań. W przypadku danych ciągłych, tj.: zmiana wyników punktowych w skalach TSS oraz PASI, publikacje źródłowe nie podają wartości odchylenia standardowego od średniej zmiany liczby punktów. W większości porównań wyniki między poszczególnymi badaniami były zbliżone i przedstawiały podobny efekt zdrowotny. Wyjątkiem jest zmiana wartości TSS w porównaniu z betametazonem – wyniki dwóch badań wskazują na brak istotnej różnicy między grupami (Jemec 2008, Buckley 2008), podczas gdy wg trzeciego badania (van de Kerkhof 2009) preparat Daivobet® wiązał się z istotnie wyższą zmianą w skali TSS. Nie zidentyfikowano potencjalnego źródła heterogeniczności wyników – wejściowe parametry charakteryzujące populacje były bardzo zbliżone.

Wysoka heterogeniczność wyników uniemożliwiła ponadto przeprowadzenie metaanalizy wyników w populacji łuszczycy owłosionej skóry głowy w dwóch punktach końcowych: (1) odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza oraz (2) odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta; w porównaniu Daivobet® versus placebo. W obu przypadkach heterogeniczność oceniana na podstawie statystyki  $I^2$  wyniosła ponad 75%, co zgodnie z założeniami metodycznymi jest podstawą do nieprzeprowadzania metaanalizy. Prawdopodobnym powodem wystąpienia niejednorodności wyników są różnice w wejściowych parametrach klinicznych pacjentów badań Tyring 2010 oraz Jemec 2008. W pierwszym z wyżej wymienionych u zdecydowanej większości pacjentów łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej, natomiast w 22% przypadków choroba miała postać ciężką. Z kolei populację badania Jemec 2008 charakteryzowała bardziej zaawansowana postać choroby – średni odsetek pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką łuszczycą wynosił 39%. Można zatem spodziewać się, że ww. różnice w stopniu zaawansowania choroby wpłynęły na wyższy wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo w badaniu Tyring 2010, a tym samym na istotne różnice w ryzyku względnym między badaniami. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzono również w porównaniu z betametazonem i kalcypotriolem w ocenie odpowiedzi na leczenie przez lekarza (por. Zestawienie GRADE str. 86).



---

Nie zidentyfikowano jednak potencjalnych źródeł niejednorodności w metodyce badań włączonych, jak również w parametrach wejściowych badanych populacji.

Zdaniem autorów wymienione ograniczenia nie wpływają istotnie na jakość uzyskanych wyników i nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy w kontekście omawianego problemu klinicznego.

## 6 DYSKUSJA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono 8 badań klinicznych oceniających efektywność żelu Daivobet® w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej. Analizą objęto ponad 2 323 pacjentów stosujących ocenianą technologię medyczną. Daivobet® jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów. Wyniki wskazują na wyższą skuteczność żelu Daivobet® w porównaniu z placebo jak i aktywnymi terapiami alternatywnymi (kalcypotriol, takalcytol, betametazon). Skuteczność i bezpieczny profil leku zostały potwierdzone również w 52-tygodniowej obserwacji. Ocenę jakości wyników oraz siły dowodów przeprowadzono zgodnie z zaleceniami GRADE (Tab. 61, Tab. 62).<sup>26</sup>

Uzyskane wyniki są zbieżne z rezultatami innego przeglądu systematycznego, analizującego skuteczność żelu Daivobet® w łuszczycy owłosionej skóry głowy w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym. Autorzy przeglądu przeprowadzili porównanie bezpośrednie z kalcypotriolem, dipropionianem betametazonu i placebo oraz porównanie pośrednie z walerianianem betametazonu, kalcypotriolem, preparatami dziegci oraz placebo. Wg Bottomley i wsp. Daivobet® wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z technologiami powszechnie stosowanymi w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ocena bezpieczeństwa wskazuje na istotnie niższe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem oraz zaburzeń skóry w porównaniu z kalcypotriolem oraz placebo. W porównaniu z betametazonem (w postaci dipropionianu i walerianianu) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie otrzymano na podstawie randomizowanych badań kontrolowanych o wysokiej jakości wewnętrznej. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono jedno badanie obserwacyjne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu.<sup>27</sup> Badanie Mrowietz 2011 przeprowadzono w warunkach praktyki klinicznej w Niemczech, w 333 przychodniach dermatologicznych. Celem badania była ocena odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia po czterech tygodniach stosowania preparatu Xamiol®-gel (kalcypotriol/betametazon). W ocenie lekarza u 54% pacjentów wystąpiła całkowita/prawie całkowita redukcja zmian po czterech tygodniach leczenia. 52% pacjentów określiło swój stan jako znaczną poprawę, a 17% - jako całkowite wygojenie zmian łuszczykowych. Wskaźnik jakości życia (*Scalp Life Quality Index*, SLQI) uległ istotnej poprawie w stosunku do wartości wyjściowych o 70% ( $p < 0,0001$ ). Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia została oceniana przez lekarzy i pacjentów jako dobra/bardzo dobra w 98% przypadków. W opinii autorów badania Mrowietz 2011 połączenie kalcypotriolu i betametazonu w żelu powinno być uznawane za terapię z wyboru w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

**Tab. 61**

**Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.**

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 4 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ( $I^2 = 72\%$ )	tak	1 108	558	2,45 (1,84; 3,27)	3 (2; 5)	umiarkowana	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	3,04 (1,99; 4,66)	3 (3; 4)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ( $I^2 = 68\%$ )	tak	1 108	1 118	1,15 (1,01; 1,31)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	541	136	4,55 (3,02; 6,85)	2 (2; 3)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 8 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ( $I^2 = 70\%$ )	tak	1 108	558	1,74 (1,42; 2,13)	4 (3; 5)	umiarkowana	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	2,18 (1,62; 2,94)	3 (3; 4)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (3)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 216	1 228	1,12 (1,06; 1,18)	15 (10; 25)	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ( $I^2 = 81\%$ )*	tak	541	136	3,12 (2,28; 4,27)	3 (2; 3)	umiarkowana	wysoka
	IIA	wysoka		tak	135	42	1,78 (1,21; 2,60)	4 (3; 7)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 52 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	1,57 (1,38; 1,17)	5 (4; 6)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE PACJENTA PO 8 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 41\%$ )	tak	1 108	558	1,66 (1,50; 1,85)	4 (4; 5)	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	2,40 (1,82; 3,15)	3 (2; 3)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 215	1 227	1,13 (1,07; 1,19)	13 (9; 13)	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ( $I^2 = 83\%$ )*	tak	541	136	3,33 (2,38; 4,66)	3 (2; 3)	wysoka	wysoka
	IIA	wysoka		tak	135	42	1,74 (1,14; 2,67)	4 (3; 10)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 52 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	1,52 (1,36; 1,69)	4 (4; 5)	wysoka	wysoka
JAKOŚĆ ŻYCIA_4 TYGODNIE										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	średnia**	nd	tak	162	83	MD = -15,0 p < 0,00001	nd	umiarkowana	krytyczna
JAKOŚĆ ŻYCIA_8 TYGODNI										



Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	średnia**	nd	tak	162	83	MD = -11,70 p = 0,0008	nd	umiarkowana	krytyczna
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 093	548	0,79 (0,71; 0,90)	12 (7; 25)	wysoka	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	206	104	0,61 (0,47; 0,78)	5 (3; 10)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (3)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 200	1 214	0,97 (0,87; 1,07)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	658	173	0,86 (0,68; 1,09)	nd	wysoka	wysoka
vs kalcypotriol w ocenie długoter- minej (1)	IIA	wysoka	nd	tak	419	431	0,58 (0,45; 0,75)	9 (6; 15)	wysoka	wysoka
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W OBRĘBIE ZMIAN CHOROBYCH										

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 093	548	0,42 (0,31; 0,59)	15 (10; 25)	wysoka	wysoka
vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	206	104	0,18 (0,08; 0,40)	7 (5; 13)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	1 093	1 104	0,99 (0,70; 1,40)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	530	135	0,35 (0,20; 0,63)	12 (7; 34)	wysoka	wysoka
REZYGNACJA Z LECZENIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH										
vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	541	272	0,20 (0,09; 0,45)	17 (12; 34)	wysoka	wysoka
vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	0,11 (0,02; 0,51)	13 (8; 50)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	107	110	1,16 (0,45; 2,98)	nd	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs placebo (1)			nd	tak	541	136	0,29 (0,11; 0,78)	RD = -0,04 (-0,08; 0,00)	wysoka	wysoka
vs kalcyptriol w ocenie długoter- minej (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	0,21 (0,10; 0,42)	13 (10; 20)	wysoka	wysoka

\*Ze względu na wysoką heterogeniczność, wyniki interpretowano odrębnie dla każdego badania.

\*\* Obniżenie jakości badania z powodu braku wartości SD

MD – średnia różnica

Tab. 62

Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca skóry nieowłosionej.

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
WSKAŹNIK PASI 75										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	162	73	2,02 (1,20; 3,39)	6 (4; 15)	wysoka	krytyczna
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	43	1,38 (0,99; 1,93)	nd	wysoka	krytyczna
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	162	83	1,24 (0,83; 1,84)	nd	wysoka	krytyczna
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 30\%$ )	tak	345	131	8,39 (3,56; 19,77)	4 (3; 5)	wysoka	krytyczna
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	162	79	2,38 (1,23; 4,63)	7 (4; 17)	wysoka	wysoka
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	184	2,22 (1,56; 3,18)	5 (4; 8)	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	162	83	1,61 (0,94; 2,76)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 0\%$ )	tak	345	131	8,88 (3,81; 20,67)	4 (3; 4)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE PACJENTA										
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	171	163	1,88 (1,33; 2,65)	6 (4; 12)	wysoka	wysoka
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	171	64	1,84 (1,12; 3,03)	6 (4; 17)	wysoka	wysoka
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	79	1,20 (0,85; 1,70)	nd	wysoka	wysoka
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	182	184	0,88 (0,69; 1,12)	nd	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	83	0,88 (0,66; 1,17)	nd	wysoka	wysoka



Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 34\%$ )	tak	342	131	0,92 (0,73; 1,16)	nd	wysoka	wysoka
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W OBRĘBIE ZMIAN CHOROBYCH										
vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	79	0,74 (0,32; 1,74)	nd	wysoka	wysoka
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	182	184	0,51 (0,29; 0,89)	12 (7; 50)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	83	0,89 (0,36; 2,17)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ( $I^2 = 36\%$ )	tak	342	131	0,45 (0,27; 0,74) 2	10 (6; 34)	wysoka	wysoka
REZYGNACJA Z LECZENIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH										
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	184	0,75 (0,17; 3,32)	nd	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	94	0,37 (0,09; 1,63)	nd	wysoka	wysoka

## 7 PODSUMOWANIE

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 badań spełniających kryteria włączenia, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia kalcypotriolu z betametazonem, analogów witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol), miejscowych kortykosteroidów (dipropionian betametazonu) oraz placebo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz łuszczycy skóry gładkiej (2 badania). Okres obserwacji wynosił od 8 do 52 tygodni. Łącznie analizą objęto 5 321 pacjentów.

### 7.1 Łuszczycza owłosionej skóry głowy

#### 7.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty analogów wit. D<sub>3</sub>:

w ocenie 4-tygodniowej:

- kalcypotriol *qd* – RR = 2,45 [95% CI: 1,84; 3,27] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 3,04 [95% CI: 1,99; 4,66] p < 0,00001

w ocenie 8-tygodniowej:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,74 [95% CI: 1,42; 2,13] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 2,18 [95% CI: 1,62; 2,94] p < 0,00001

w ocenie 52-tygodniowej

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,57 [95% CI: 1,38; 1,77] p < 0,00001.

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,66 [95% CI: 1,50; 1,85] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 2,40 [95% CI: 1,82; 3,15] p < 0,00001
- kalcypotriol w ocenie długoterminowej – RR = 1,52 [95% CI: 1,36; 1,69] p < 0,00001.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali TSS w porównaniu z kalcypotriolem *qd* (p < 0,0001). Jakość życia pacjentów w skali Skindex-16 po 8 tygodniach osiągnęła znamienne wyższy poziom po zastosowaniu żelu Daivobet® niż kalcypotriolu *qd* (p = 0,008).

W porównaniu z analogami wit. D<sub>3</sub> preparat Daivobet® charakteryzuje lepszy profil bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie oraz działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego:



- kalcypotriol qd – RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90] p = 0,002 oraz RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59] p < 0,0001
- kalcypotriol bid – RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78] p = 0,0001 oraz RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40] p < 0,0001
- kalcypotriol w ocenie 52-tygodniowej – RR = 0,58 [95% CI: 0,45; 0,75] p < 0,0001.

Terapia preparatem Daivobet® jest dobrze tolerowana przez pacjentów - prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych jest istotnie niższe niż wśród pacjentów stosujących preparaty analogów wit. D<sub>3</sub>:

- kalcypotriol qd – RR = 0,20 [95% CI: 0,09; 0,45] p < 0,0001
- kalcypotriol bid – RR = 0,11 [95% CI: 0,02; 0,51] p = 0,005
- kalcypotriol w ocenie 52-tygodniowej – RR = 0,21 [95% CI: 0,10; 0,42] p < 0,0001.

### 7.1.2 Kalcypotriol/betametazon versus betametazon

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu, zarówno w ocenie lekarza, w ocenie 8- i 4-tygodniowej RR = 1,15 [95% CI: 1,01; 1,31] p = 0,03 i RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18] p < 0,0001, jak i pacjenta: RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19] p < 0,0001.

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

### 7.1.3 Kalcypotriol/betametazon versus placebo

Ze względu na wysoką heterogeniczność, wyniki dotyczące oceny leczenia przez lekarza i pacjenta analizowano odrębnie dla każdego badania. Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu:

w ocenie 4-tygodniowej:

- RR = 4,55 [95% CI: 3,02; 6,85] p < 0,00001

w ocenie 8-tygodniowej:

- RR<sub>1</sub> = 3,12 [95% CI: 2,28; 4,27] p < 0,00001; RR<sub>2</sub> = 1,78 [95% CI: 1,21; 2,60] p = 0,003.

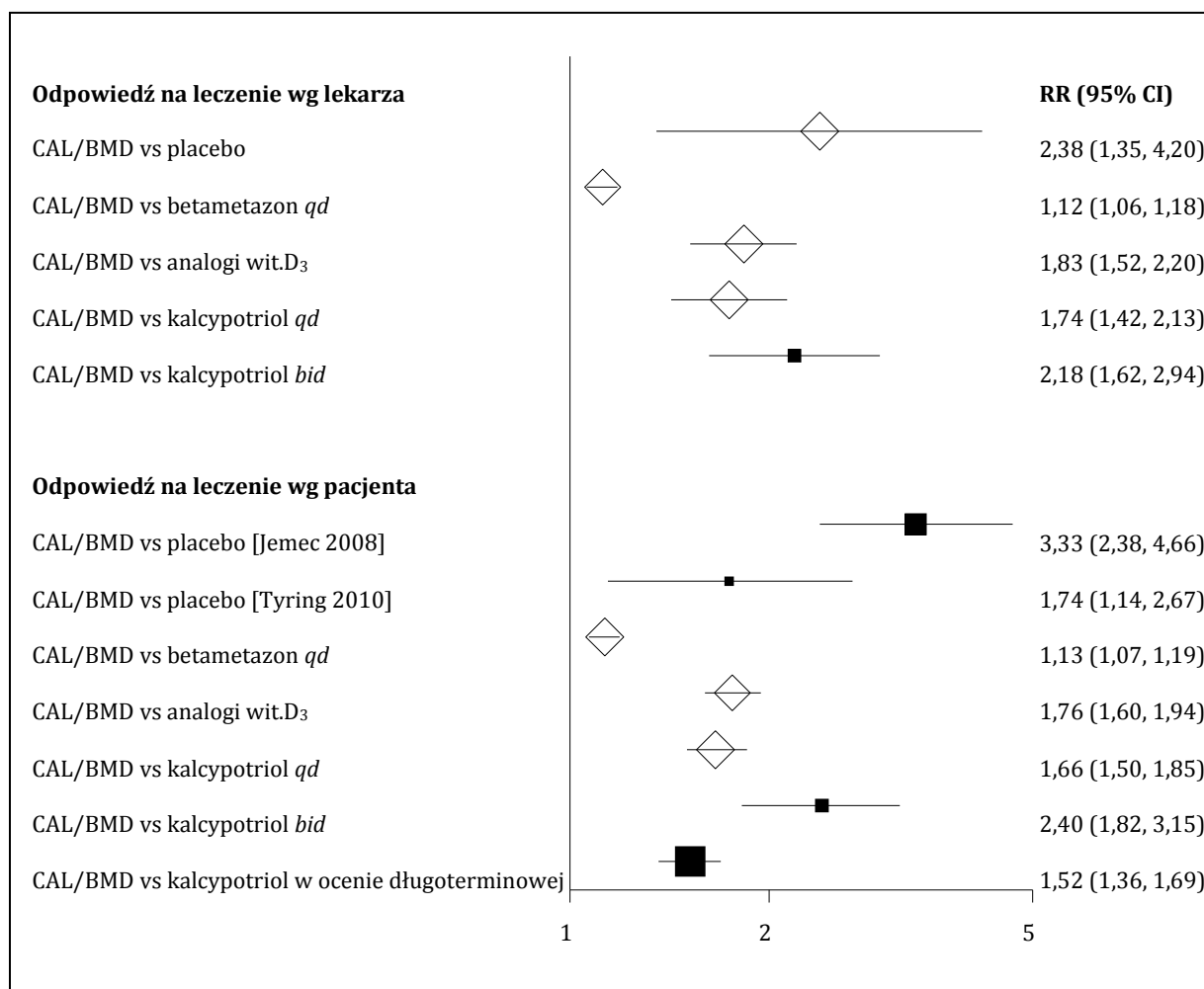
Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjenta po 8 tygodniach: RR<sub>1</sub> = 3,33 [95% CI: 2,38; 4,66] p < 0,00001; RR<sub>2</sub> = 1,74 [95% CI: 1,14; 2,67] p = 0,01.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali TSS w porównaniu z placebo (p < 0,001).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie nie różni się istotnie między preparatem Daivobet® i placebo. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego względem placebo: RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63] p = 0,0004. Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych jest również istotnie niższe niż wśród pacjentów niestosujących żadnego leczenia: RR = 0,29 [95% CI: 0,11; 0,78] p = 0,01.

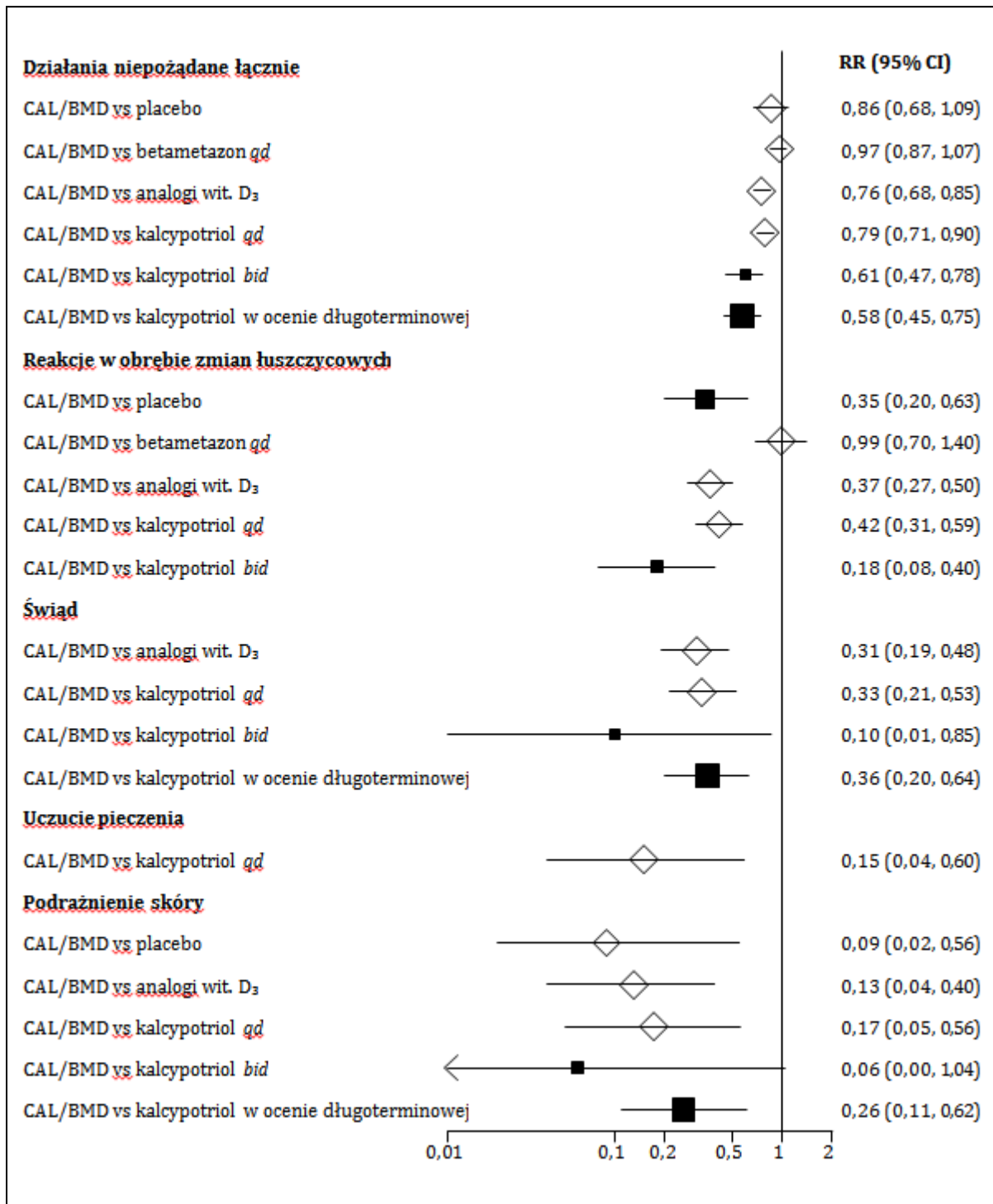
Ryc. 23

Podsumowanie wyników. Skuteczność po 8 tygodniach leczenia. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.



Ryc. 24

Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.



---

## 7.2 Łuszczyca skóry gładkiej

### 7.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D<sub>3</sub>

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty analogów wit. D<sub>3</sub>:

- kalcypotriol *qd* – RR = 2,38 [95% CI: 1,23; 4,63] p = 0,01
- takalcytol *qd* – RR = 2,22 [95% CI: 1,56; 3,18] p < 0,0001

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,88 [95% CI: 1,33; 2,65] p = 0,0003.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali PASI w porównaniu z kalcypotriolem oraz takalcytolem *qd* (p < 0,001). Prawdopodobieństwo uzyskania 75% redukcji w skali PASI jest istotnie wyższe przy zastosowaniu żelu Daivobet® niż kalcypotriolu *qd* – RR = 2,02 [95% CI: 1,20; 3,39] p = 0,008.

Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego w trakcie terapii preparatem Daivobet® i preparatami analogów wit. D<sub>3</sub>. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu produktu złożonego niż takalcytolu: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89] p = 0,02.

### 7.2.2 Kalcypotriol/betametazon versus betametazon

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta: RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18] p < 0,0001 oraz RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19] p < 0,0001.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między preparatem złożonym a betametazonem w prawdopodobieństwie 75% redukcji zmian mierzonej w skali PASI.

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

### 7.2.3 Kalcypotriol/betametazon versus placebo

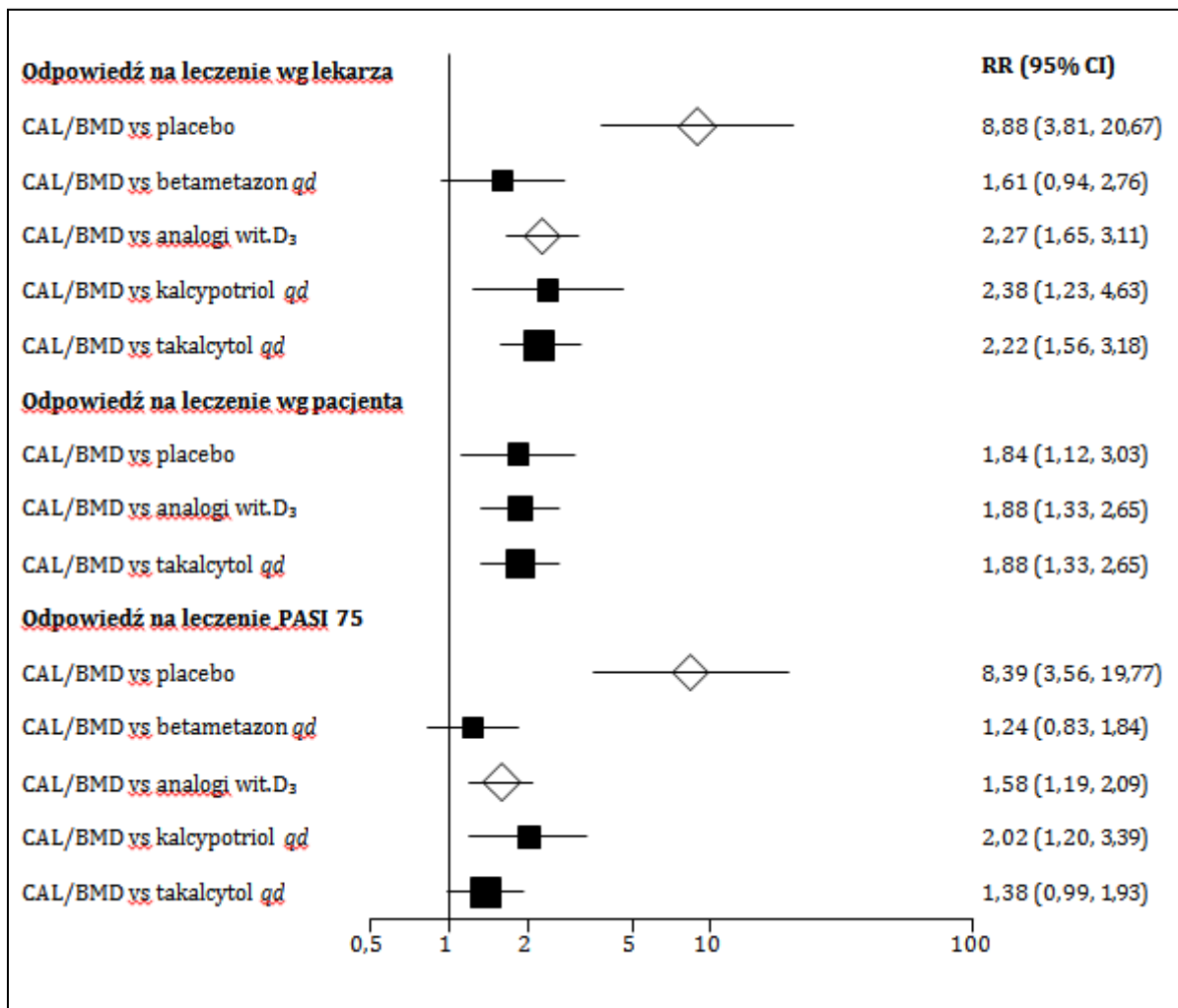
Zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta, prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na leczenie jest istotnie wyższe w populacji stosujących preparat Daivobet® niż niestosujących żadnego leczenia: RR = 8,88 [95% CI: 3,81; 20,67] p < 0,00001 oraz RR = 1,84 [95% CI: 1,12; 3,03] p = 0,02.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon wiąże się z ponad 8-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania 75% redukcji w skali PASI, w porównaniu z placebo: RR = 8,39 [95% CI: 3,56; 19,77]  $p < 0,00001$ .

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie nie różni się istotnie między preparatem Daivobet® i placebo. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego względem placebo: RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,74]  $p = 0,002$ .

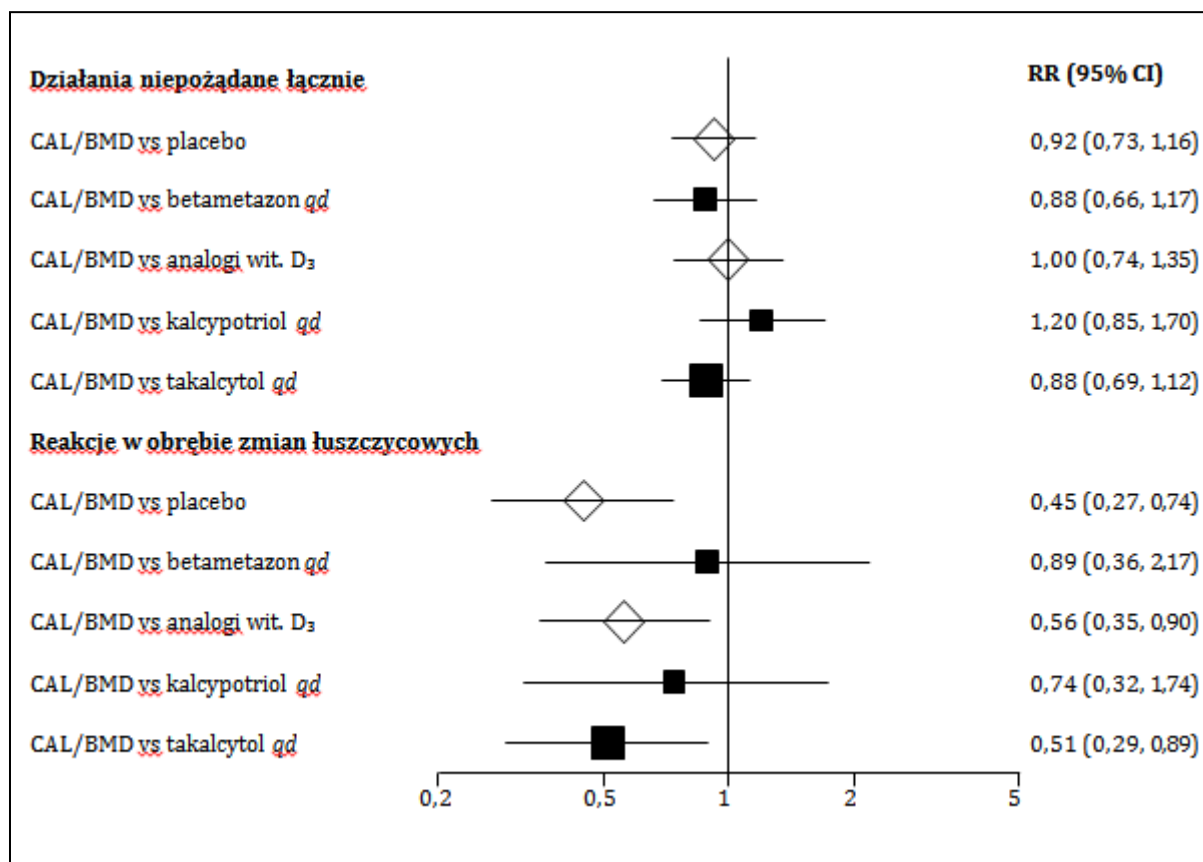
Ryc. 25

Podsumowanie wyników. Skuteczność. Łuszczyca skóry gładkiej.



Ryc. 26

Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca skóry gładkiej.



## 8 WNIOSKI

Daivobet® żel stanowi unikalne połączenie dwóch szeroko stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej substancji: analogu witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriolu) z kortykosteroidem (dipropionianem betametazonu). W świetle przedstawionych dowodów takie połączenie jest bardziej skuteczne niż składniki preparatu stosowane oddzielnie oraz takalcytol i placebo. Leczenie preparatem Daivobet® prowadzi do szybszego ustępowania zmian łuszczycowych, poprawy jakości życia pacjentów i jest dobrze tolerowane. Pozytywne efekty leczenia i bezpieczeństwo terapii stwierdzono również w długiej, 52-tygodniowej perspektywie czasu, co jest szczególnie istotne, ze względu na przewlekły przebieg choroby.

Połączenie dwóch substancji o odmiennych właściwościach wpływa nie tylko na mechanizm działania preparatu, lecz także upraszcza schemat terapii, poprzez jednorazowe stosowanie leku w ciągu dnia. W ten sposób poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza znacząco się podnosi i stanowi dodatkowy czynnik wpływający na wysoką skuteczność terapii. Ze względu na postać farmaceutyczną Daivobet® żel cechuje się korzystnymi właściwościami kosmetycznymi.

Daivobet® żel jest unikalną opcją terapeutyczną w łuszczycy zwykłej łączącą wysoką skuteczność i bezpieczeństwo z prostym schematem stosowania.















**9.4 Formularz ekstrakcji danych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		różnica (95% CI) p
		N	średnia/ mediana (SD)	N	średnia/ mediana (SD)	

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Komparator		
		n	N	%	n	N	%

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)



---

## 9.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

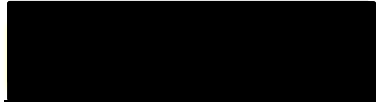
Opracowano na podstawie:

*Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*



## 9.6 Zestawienie prowadzonych badań klinicznych w leczeniu łuszczycy zwykłej z zastosowaniem żelu (kalcyipotriol/betametazon)

Tytuł, nr	Populacja [N]	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka	Uwagi
A Study of Sequential Treatment With Daivobet (Betamethasone Dipropionate Plus Calcipotriol) and Daivonex (Calcipotriol) in Patients With Psoriasis, <a href="#">NCT00437619</a>	łuszczycy zwykła [200]	Daivobet® [nie sprecyzowano postaci leku] i Daivonex® (kalcyipotriol)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	nie określono postaci leku;  brak wyników
Efficacy and Safety of Xamiol® Gel Compared to Calcipotriol Scalp Solution in Patients With Scalp Psoriasis, <a href="#">NCT01195831</a>	łuszczycy owłosionej skóry głowy [244]	Xamiol® (kalcyipotriol/betametazon)	kalcyipotriol	4 tygodnie	randomizowane, wielośrodkowe, pojedynczo zaślepienie	lokalizacja: Chiny
Safety and Efficacy of LEO 80185 Gel in Adolescent Subjects (Aged 12 to 17) With Scalp Psoriasis, <a href="#">NCT01120223</a>	łuszczycy owłosionej skóry głowy, pacjenci w wieku 12-17 lat, [70]	Xamiol®/Taclonex® (kalcyipotriol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	pacjenci < 18 rż. (niezgodność ze wskazaniem)  brak wyników
Safety and Efficacy of LEO 80185 Topical Suspension in Adolescent Subjects (Aged 12	łuszczycy owłosionej skóry głowy, pacjenci w wieku	Xamiol®/Taclonex® (kalcyipotriol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej	pacjenci < 18 rż. (niezgodność ze wskazaniem)



to 17) With Scalp Psoriasis, <a href="#">NCT01083758</a>	12-17 lat, [30]				brak zaślepienia	punkty końcowe niezgodne z PICO  brak wyników
Effect of LEO 80185 Gel on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Subjects With Extensive Psoriasis Vulgaris, <a href="#">NCT01229098</a>	łuszczyca owłosio- nej skóry głowy, pacjenci w wieku 12-17 lat, [40]	Xamiol®/Taclonex® (kalcypotri- ol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	punkty końcowe niezgodne z PICO  brak wyników

## 9.7 Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy

Kod badania	Źródło	Przyczyny odrzucenia
Afifi 2005	Afifi T, de Gannes G, Huang C, <i>et al.</i> Topical therapies for psoriasis. Evidence-based review. <i>Can Fam Physician</i> 2005;51:519-525.	jakościowe przedstawienie wyników
Anstey 2006	Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. <i>Int J Dermatol</i> 2006;45:970-975.	niewłaściwa interwencja (maść)
Ashcroft 2000	Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, <i>et al.</i> Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. <i>BMJ</i> 2000;320:963-967.	niewłaściwa interwencja (calcipotriol)
Kerkhof 2011	Van de Kerkhof, de Peuter R, Rytrov J, <i>et al.</i> Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. <i>Curr Med Res Opin</i> 2011;27:225-238.	niewłaściwa interwencja (maść)
Mason 2009	Mason AR, Mason J, CorkM, <i>et al.</i> Topical treatments for chronic plaque psoriasis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 2. Art. No.: CD005028. DOI: 10.1002/14651858.CD005028.pub2.	niewłaściwa interwencja (maść)
Radtke 2010	Radtke MA, Herberger K, Kornek T, <i>et al.</i> Calcipotriol plus Betamethasondipropionat-Gel in der Behandlung der Kopfhautpsoriasis. <i>Hautarzt</i> 2010;61:770-775.	brak cech przeglądu systematycznego
Jemec 2011	Jemec GBE, van de Kerkhof PCM, Enevold A, <i>et al.</i> Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation. <i>JEADV</i> 2011;25:27-32.	zestawienie wyników dwóch badań ( <i>pooled analysis</i> )
Ortonne 2009	Ortonne JP, Chimenti S, Luger T, <i>et al.</i> Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. <i>JEADV</i> 2009 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x	artykuł poglądowy

## 9.8 Lista badań pierwotnych wyłączonych z analizy

Kod badania	Źródło	Przyczyny odrzucenia
Cassano 2006	Cassano N, Mirocapillo A, Coviello C, <i>et al.</i> Treatment of Psoriasis Vulgaris with the Two-Compound Product Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate followed by Different Formulations of Calcipotriol. <i>Clin Drug Invest</i> 2006;26:227-233.	niewłaściwa interwencja (maść)
Mrowietz 2011	Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. <i>JDDG</i> 2011;9:825-831.	badanie obserwacyjne

## 9.9 Zestawienie i krytyczna ocena pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu

Badanie	Buckley 2008								
<b>Metodyka</b>	<p>Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Okres trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 80 (37%)</p>								
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 18 (Europa, Kanada)</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 218</p> <p><b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcypotriol/dipropionian betametazonu (44), betametazon (46)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: <math>\geq 18</math> lat; łuszczycy owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycy krostkowa; leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, promieniowanie Bucky'ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciężka niewydolność nerek lub wątroby.</p>								
<b>Interwencje</b>	<p>kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i></p> <p>betametazon żel <i>qd</i></p>								
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali TSS (absolutna i procentowa)</li> <li>odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>								
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Nie</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepione:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Nie	Podwójnie zaślepione:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Nie								
Podwójnie zaślepione:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

Badanie		Fleming 2010	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 36 (10%)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 19 (Europa) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 364 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcypotriol/dipropionian betametazonu (58), kalcypotriol (61), betametazon (58), placebo (63) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA). <b>Kryteria wyłączenia:</b> łuszczyca grudkowa, krostkowa, erytrodermia łuszczycowa; terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.		
<b>Interwencje</b>	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcypotriol żel <i>qd</i> betametazon żel <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali PASI</li> <li>odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak	

Badanie		Jemec 2008	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 195 (13%)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 8 (Europa, Kanada) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 1 505 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcypotriol/dipropionian betametazonu (48), kalcypotriol (44), betametazon (42), placebo (45) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: powyżej 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA). <b>Kryteria wyłączenia:</b> erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycza krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność wątroby lub nerek; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy.		
<b>Interwencje</b>	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcypotriol żel <i>qd</i> betametazon żel <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali TSS</li> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Tak	
	Podwójnie zaślepione:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

<b>Badanie</b>		<b>Kragballe 2009, Ortonne 2009</b>	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 40 (13%)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 17 (Europa, Kanada) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 312 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcypotriol/dipropionian betametazonu (44), kalcypotriol (42) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). <b>Kryteria wyłączenia:</b> niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; ciąża lub okres laktacji; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.		
<b>Interwencje</b>	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcypotriol roztwór na skórę głowy <i>bid</i>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali TSS</li> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Tak	
	Podwójnie zaślepienie:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	



Badanie		Langley 2011
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 60 (13%)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 18 (Kanada) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 458 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcyptriol/dipropionian betametazonu (64), takalcytol (63), placebo (58) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: powyżej 18 lat; łuszczyca zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg); postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). <b>Kryteria wyłączenia:</b> leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg, przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciąża lub okres laktacji.	
<b>Interwencje</b>	kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> takalcytol maść <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PASI</li> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie Tak Tak

Badanie		Luger 2008	
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 52 tygodnie Utrata pacjentów z badania: 267 (31%)		
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 57 (Europa) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 869 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcyptriol/dipropionian betametazonu (44), kalcyptriol (44) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: $\geq 18$ lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). <b>Kryteria wyłączenia:</b> PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB; leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; miejscowe leczenie zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia.		
<b>Interwencje</b>	kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcyptriol żel <i>qd</i>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Nie	
	Podwójnie zaślepione:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

Badanie		Tyring 2010
<b>Metodyka</b>	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 27 (15%)	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> 18 (USA) <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 177 <b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcyptriol/dipropionian betametazonu (62), placebo (67) <b>Kryteria włączenia:</b> wiek: $\geq$ 18 lat; łuszczycy owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA); pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub Latynosi. <b>Kryteria wyłączenia:</b> erytrodermia łuszczycowa lub łuszczycy krostkowa; infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciąża lub okres laktacji; terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją.	
<b>Interwencje</b>	kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak

Badanie van de Kerkhof 2009									
<b>Metodyka</b>	<p>Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: FAS (1 415 pacjentów spośród 1 417 zrandomizowanych)</p> <p>Okres trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 152 (11%)</p>								
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> bd (Europa, Kanada)</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 1 417</p> <p><b>Odsetek mężczyzn:</b> kalcypotriol/dipropionian betametazonu (42), kalcypotriol (48), betametazon (46)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: <math>\geq</math> 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczykę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją.</p>								
<b>Interwencje</b>	<p>kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i></p> <p>kalcypotriol żel <i>qd</i></p> <p>betametazon żel <i>qd</i></p>								
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali TSS</li> <li>odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>								
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepienie:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepienie:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

## SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny wg PICO.....	13
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	18
Tab. 3 Lista badań włączonych do przeglądu Bottomley 2011 .....	21
Tab. 4 Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeglądu Bottomley 2011.....	22
Tab. 5 Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Bottomley 2011.....	23
Tab. 6 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	27
Tab. 7 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.....	30
Tab. 8 Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	32
Tab. 9 Charakterystyka populacji z badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	36
Tab. 10 Zestawienie punktów końcowych.....	38
Tab. 11 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	40
Tab. 12 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	40
Tab. 13 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	41
Tab. 14 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	41
Tab. 15 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	42
Tab. 16 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	42
Tab. 17 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	43
Tab. 18 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	43
Tab. 19 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
Tab. 20 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
Tab. 21 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	45
Tab. 22 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	45
Tab. 23 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	46
Tab. 24 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	47

---

Tab. 25	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	47
Tab. 26	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	47
Tab. 27	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	48
Tab. 28	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	48
Tab. 29	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	49
Tab. 30	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	50
Tab. 31	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> w ocenie długoterminowej.....	51
Tab. 32	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> w ocenie długoterminowej.....	51
Tab. 33	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	53
Tab. 34	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	53
Tab. 35	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	53
Tab. 36	Jakość życia. Kwestionariusz SF-36. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D <sub>3</sub> .....	54
Tab. 37	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	55
Tab. 38	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	55
Tab. 39	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	56
Tab. 40	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	56
Tab. 41	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	56
Tab. 42	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	57
Tab. 43	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	58
Tab. 44	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	58
Tab. 45	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	58
Tab. 46	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	58
Tab. 47	Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	59
Tab. 48	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	59
Tab. 49	Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	60

---

Tab. 50 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	60
Tab. 51 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	61
Tab. 52 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	61
Tab. 53 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	62
Tab. 54 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	62
Tab. 55 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	62
Tab. 56 Działania niepożądane żelu Daivobet® zarejestrowane na podstawie danych z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.*.....	63
Tab. 57 Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.....	66
Tab. 58 Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.....	69
Tab. 59 Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs takalcytol, vs betametazon, vs placebo.....	77
Tab. 60 Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.....	79
Tab. 61 Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	86
Tab. 62 Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca skóry nieowłosionej.....	92

---

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych wg QUOROM.....	24
Ryc. 2 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	41
Ryc. 3 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	42
Ryc. 4 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	43
Ryc. 5 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
Ryc. 6 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	46
Ryc. 7 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	48
Ryc. 8 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	49
Ryc. 9 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	50
Ryc. 10 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	55
Ryc. 11 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	57
Ryc. 12 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	59
Ryc. 13 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	61
Ryc. 14 Działania niepożądane łącznie. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	73
Ryc. 15 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	73
Ryc. 16 Świąd. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	74
Ryc. 17 Uczucie pieczenia. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	74
Ryc. 18 Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	75
Ryc. 19 Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	75
Ryc. 20 Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	76
Ryc. 21 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	82
Ryc. 22 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D <sub>3</sub> .....	82
Ryc. 23 Podsumowanie wyników. Skuteczność po 8 tygodniach leczenia. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	98
Ryc. 24 Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	99



Ryc. 25 Podsumowanie wyników. Skuteczność. Łuszczycy skóry gładkiej.....	101
Ryc. 26 Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczycowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczycy skóry gładkiej.....	102

---

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>2</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

<sup>3</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2009.

<sup>4</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, *The Cochrane Collaboration*, 2008.

<sup>5</sup> Bottomley JM, Taylor RS, Rytto J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: A systematic review of direct and indirect evidence.

<sup>6</sup> Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: A phase II study. *Dermatology* 2008;217:107-13.

<sup>7</sup> Jemec GBE, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomised, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-63.

<sup>8</sup> Van de Kerkhof P, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients in the same vehicle. *Br J Dermatol* 2009;160:170-6.

<sup>9</sup> Tyring S, Appell M, Bibby A, et al. Calcipotriene/betamethasone dipropionate gel compared to gel vehicle in treating scalp psoriasis in Hispanic/Latino and black/African American patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2 Suppl. 2): AB125.

<sup>10</sup> Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:159-66.

<sup>11</sup> Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the longterm management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-8.

<sup>12</sup> Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 micrograms/ml) and betamethasone 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131:678-83.

<sup>13</sup> Clinical Study Report. Calcipotriol scalp solution II in psoriasis. Efficacy and safety of calcipotriol scalp solution II in scalp psoriasis. A multicentre, prospective, randomized, double-blind, vehicle-controlled, comparative study with 3 parallel groups: calcipotriol scalp solution II 50 mg/ml, calcipotriol scalp solution 50 mg/ml and vehicle of scalp solution II. MCW 9603 INT Study. 10 July 2000.

- <sup>14</sup> Barrett C, Lowsen D, Blades KJ. Limited benefit of combined use of tarbased shampoo with 50mg/ml calcipotriol solution in scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005;16:175.
- <sup>15</sup> Klaber MR, McKinnon C. Calcipotriol (Dovonex) scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: comparative efficacy with 1% coal tar/1% coconut oil/0.5% salicylic acid (Capasal) shampoo, and long-term experience. *J Dermatol Treat* 2000;11:21-8.
- <sup>16</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- <sup>17</sup> Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4):465-471.
- <sup>18</sup> Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:919-926.
- <sup>19</sup> Langley RGB, Gupta A, Papp K, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trials. *Dermatology* 2011;222:148-156.
- <sup>20</sup> Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44..
- <sup>21</sup> Ware JE, Kosiński M, Gandek B, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project: International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1159-1165.
- <sup>22</sup> Shikar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Sep 27;4:71.
- <sup>23</sup> De Korte J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol*. 2002 Sep;138(9):1221-7.
- <sup>24</sup> Abeni D, Picardi A, Pasquini P i in. Further evidence of the validity and reliability of the SKIN-DEX-29: An Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology*. 2002;204:43-9.
- <sup>25</sup> Samsa G, Edelman D, Rothman ML, et al. Determining clinically important differences in health status measures. *Pharmacoeconomics* 1999;15(2):141-155.
- <sup>26</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, i wsp. GRADE Working Group. Grad-ing quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.
- <sup>27</sup> Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. *JDDG* 2011;9:825-831.